

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕВЕРДА ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.34-008.8:576.851]-06:616.36-004.2:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІЧНА РОЛЬ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ
У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ
ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

14.01.02 Внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Чеверда Т. Л.

Наукові керівники: Швець Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор;
Дорофєєв Андрій Едуардович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Чеверда Т. Л. Клінічна роль порушень кишкової мікробіоти у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки при цукровому діабеті 2-го типу. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.02 «Внутрішні хвороби». Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вивченню клініко-патогенетичного зв'язку кишкової мікробіоти та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), а також оцінці впливу корекції змін кишкової мікробіоти на перебіг цих захворювань.

Актуальність обраного напрямку зумовлена тим, що за останні десятиріччя значно збільшилась кількість хворих на цукровий діабет 2-го типу, і ця тенденція продовжує стрімко зростати. Близько 80% пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу мають надлишкову масу тіла або ожиріння. Неалкогольна жирова хвороба печінки є найбільш поширеним неінфекційним захворюванням печінки у світі. У Європі близько 68% хворих на цукровий діабет мають неалкогольну жирову хворобу печінки. Дослідження останніх років свідчать про те, що значну роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП можуть відігравати різні порушення кишкової мікробіоти, що включають кишковий дисбіоз і синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР). Показано, що зміни кишкової мікробіоти також можуть призводити до розвитку ожиріння, а в подальшому – до формування цукрового діабету 2-го типу. Залишається не цілком зрозумілим вплив змін товсто- і тонкокишкової мікробіоти на розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Проведено проспективне, когортне, порівняльне, рандомізоване дослідження, яке включало 122 пацієнти (70 чоловіків та 52 жінки) віком

від 19 до 75 років. До основної групи увійшов 61 пацієнт віком $47,1 \pm 3,3$ року із поєднанням НАЖХП та ЦД2; до першої групи порівняння – 31 пацієнт віком $44,4 \pm 3,9$ року з НАЖХП без діабету; до другої групи порівняння – 30 пацієнтів віком $52,2 \pm 4,1$ року з ЦД2 без жирової хвороби печінки. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком $46,3 \pm 3,5$ року, у яких було виключено НАЖХП і ЦД2.

Результати дослідження

При клінічному дослідженні пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 як в основній, так і в обох групах порівняння не було пацієнтів із нормальною масою тіла. У всіх трьох групах хворих ІМТ був значно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Частота виявлення ожиріння коливалася від 93,5% групи НАЖХП до 83,3% групи ЦД, у всіх групах переважало ожиріння 1-го ступеня, яке мало абдомінальний характер (ОТ/ОС варіювало від 1,2 до 1,45) і в усіх групах хворих було вище, ніж у контрольній ($p < 0,001$). У хворих із цукровим діабетом 2-го типу, які мали НАЖХП, визначався довший перебіг ЦД2. При тривалості ЦД2 понад 10 років при НАЖХП виявлялася майже в 2,5 раза частіше, ніж у пацієнтів, які хворіли менш ніж 3 роки. Більшість пацієнтів у групі НАЖХП із ЦД2 мали субкомпенсований перебіг ЦД – 25 (41, 0%), тоді як серед хворих з ізольованим цукровим діабетом найбільше було хворих на стадії компенсації діабету – 16 (53,3%) ($p = 0,05$).

У 33 (54,1%) пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 діагностовано макроваскулярні ураження (ішемічна хвороба серця (ІХС), церебральний атеросклероз (ЦА) та захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок), які у 27 (44,2%) поєднувалися з артеріальною гіпертензією. У хворих з ізольованим перебігом НАЖХП частота артеріальної гіпертензії становила 51,6%.

При дослідженні клінічної симптоматики НАЖХП, як із ЦД, так і без нього, найчастіше спостерігались такі неспецифічні симптоми, як тяжкість у правому підребер'ї, дискомфорт в епігастрії, нестійкий кал. Порівнюючи

групу хворих із НАЖХП та ЦД2 із групою хворих із НАЖХП нами не знайдено достовірних відмінностей у клінічній симптоматиці ($p > 0,05$). Водночас, порівнюючи з другою групою хворих з ізольованим ЦД2, нами виявлено доволі частішу важкість у правому підребер'ї ($p = 0,002$) та збільшення печінки при пальпації ($p < 0,001$).

При вивченні біохімічних показників встановлено, що в пацієнтів із поєднанням НАЖХП та ЦД2 був підвищений рівень АсАт ($p < 0,001$ та $p = 0,0011$ відповідно) та АлАт ($p = 0,0003$ та $p = 0,005$) порівняно з контрольною групою та пацієнтами з ізольованим ЦД2. У міру прогресування НАЖХП у пацієнтів із ЦД2 в групі НАСГ був вищий рівень не тільки трансаміназ, а й ГГТП порівняно з хворими із простим стеатозом. Дисліпідемія частіше виявлялася в пацієнтів з ізольованою НАЖХП – 22 (71,0%), тоді як у групі з НАЖХП із ЦД2 діагностована лише в 31 (63,9%) хворого й була пов'язана з підвищенням рівнів загального холестерину ($p = 0,004$), тригліцеридів ($p < 0,001$) та ліпопротеїдів низької щільності ($p = 0,002$). Рівень ліпопротеїдів високої щільності у цих хворих був знижений ($p = 0,024$) порівняно зі здоровими.

При дослідженні показників вуглеводного обміну виявлено, що у хворих на НАЖХП із ЦД2 було збільшення вмісту тощакового інсуліну ($p < 0,001$). Рівень тощакового інсуліну у хворих на НАЖХП із ЦД2 був також вищим, ніж у пацієнтів із НАЖХП без ЦД2 ($p < 0,001$). Індекс НОМА-IR у цих пацієнтів перевищував показники контрольної групи ($p < 0,001$), а також рівні хворих із НАЖХП без ЦД2 ($p < 0,01$) та ізольованого ЦД2 ($p < 0,001$).

Результати стеатометрії та еластографії печінки продемонстрували, що в пацієнтів із НАЖХП як із ЦД2, так і без нього, були відсутні значні відмінності в показниках стеатометрії між хворими з простим стеатозом і НАСГ ($p > 0,05$). Водночас у хворих із НАСГ та ЦД2 показники еластографії достовірно перевищували значення хворих із простим стеатозом ($p = 0,003$). При стеатометрії у хворих на НАСГ та ЦД2 частіше виявляли виражений

стеатоз S3, а при еластографії – більш виражену жорсткість печінкової паренхіми та фіброз F2 та F3 ($p = 0,05$).

Здійснено дослідження функціонального стану печінки. За результатами ^{13}C метацетинового дихального тесту, відповідно до прогресування НАЖХП у хворих на ЦД2 збільшувалась частота порушень функції печінки. У пацієнтів із НАСГ та ЦД2 частота легкої дисфункції печінки виявлялася в 5 разів частіше, ніж у хворих із ЦД2 з простим стеатозом (OR = 5,037, ДІ 1,164-21,794; $p = 0,013$).

Проведено дослідження кишкової мікробіоти. У пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 виявлено значно вищу частоту синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) (як при простому стеатозі – 35,3%, так і при НАСГ – 63,0%), ніж у хворих з ізольованою НАЖХП (30% та 46% відповідно) ($p < 0,01$).

При вивченні кишкового дисбіозу у хворих із НАЖХП та ЦД2 спостерігалось помітне збільшення вмісту *Actinobacteria*, при зниженні кількості мікроорганізмів філотипу *Bacteroidetes*, що супроводжувалося значним збільшенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$). Кишковий дисбіоз у пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 характеризувався зниженням вмісту представників облігатної флори та зростанням частоти умовно-патогенних бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* та *Micrococcaceae*. У пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 частіше виявлялися *Escherichia coli* зі зміненими ферментативними властивостями – лактазонегативна та гемолізуюча ($p < 0,05$). На тлі прогресування НАЖХП у хворих із НАСГ встановлено слабкий негативний взаємозв'язок із кількістю біфідобактерій ($r = -0,351$; $p = 0,043$) та лактобацил ($r = -0,408$; $p = 0,037$), а також позитивний взаємозв'язок із кількістю представників умовно-патогенної флори *S. aureus* ($r = 0,417$; $p = 0,048$) та *Klebsiella spp.* ($r = 0,397$; $p = 0,041$).

При клінічному дослідженні у хворих на НАЖХП та ЦД2 із СНБР значно частіше, ніж у пацієнтів без дисбіозу, виявлялися астеновегетативний (55,6% проти 16,7%, $p = 0,004$) і диспептичний (44,4% проти 16,7%, $p = 0,029$)

синдроми, а також метеоризм (61,1% проти 25% $p = 0,01$). У пацієнтів із НАСГ та СНБР частіше виявлялися диспептичні явища (86,4% проти 56,3%, $p = 0,038$) та метеоризм (95,5% проти 56,3%, $p = 0,004$).

При дослідженні біохімічних показників встановлено, що наявність СНБР супроводжувалася значним підвищенням рівня ГГТП як при простому стеатозі, так і при НАСГ ($p = 0,044$ та $p = 0,018$ відповідно), а також АЛАТ у хворих на НАСГ ($p = 0,01$). У пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 із стеатозом та СНБР відмічено значне підвищення, порівняно з хворими без СНБР, тригліцеридів (ТГ) ($p = 0,0023$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ($p = 0,012$) та зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($p = 0,043$). У хворих на НАСГ та ЦД2 із СНБР виявлено підвищення рівнів глікозильованого гемоглобіну ($p = 0,024$), інсуліну ($p = 0,006$) та індексу НОМА-IR ($p = 0,01$).

Наявність дисбіозу у хворих на НАЖХП та ЦД2 корелювала з більшою частотою виявлення помірною та вираженою стеатозу S2 та S3 ($p = 0,009$). У пацієнтів із НАСГ та ЦД2 із СНБР частіше виявлявся виражений стеатоз S3 ($p = 0,013$) та більш виражений фіброз F2 та F3 ($p = 0,025$), а також діагностовано збільшення частоти порушень функції печінки легкого ступеня за даними метацетинового тесту, порівняно з пацієнтами з НАСГ без змін кишкової мікробіоти ($p = 0,059$).

З огляду на те, що в усіх хворих на ЦД2 з НАЖХП були присутні зміни в тонко- та/або товстокишковій мікробіоті, нами було прийнято рішення на тлі модифікації стилю життя та цукрознижуючої терапії провести корекцію кишкової мікробіоти. Хворі рандомно були розподілені на 2 групи. Пацієнти першої групи отримували рифаксимін 1200 мг на добу протягом двох тижнів із подальшим 30-денним прийманням високодозованого мультиштамового пробіотику, що містить суміш різних штамів біфідо-, лактобактерій та *Saccharomyces boulardii* – загальна кількість $10,0 \times 10^9$ КУО. Пацієнти другої групи отримували 30-денний курс того самого пробіотику протягом 30 днів. У якості основних кінцевих точок дослідження розглядали частоту досягнення

ерадикації надлишкового бактеріального росту (НБР), частоту виявлення дисбіозу та його ступеня, співвідношення основних філ кишкового мікробіому, а також зменшення вираженості стеатозу й фіброзу печінки, динаміку показників печінкових проб, ліпідограми, вуглеводного обміну через 3 місяці від початку лікування. Вторинні кінцеві точки включали зміни індексу маси тіла (ІМТ) та відношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) через 3 місяці від початку лікування.

Встановлено, що корекція дисбіозу позитивно впливала на перебіг НАЖХП у хворих на ЦД2. Застосування рифаксиміну та мультипробіотика було більш ефективним у цих пацієнтів, ніж монотерапія мультикомпонентним пробіотиком. Усунення кишкового дисбіозу в пацієнтів із НАЖХП, які отримували комбіновану терапію рифаксиміном та пробіотиком, виявлено у 63,6% хворих на тлі значного зменшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$), а в пацієнтів, які приймали лише пробіотик, – лише у 52,6% (OR = 5,829 (ДІ 1,489 – 22,823) $p = 0,009$), з тенденцією до нормалізації співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,25$). Ерадикація НБР у пацієнтів із НАЖХП та ЦД2, що приймали рифаксимін та мультипробіотик, виявлялась частіше, ніж при терапії мультипробіотиком (71,4% та 53,3% хворих відповідно) ($p < 0,05$).

У пацієнтів, яким призначено комбіновану терапію з рифаксиміном та пробіотиком, відмічено зниження ІМТ на 6,6% ($p < 0,05$), значне зменшення інсулінорезистентності на 17,9% ($p = 0,002$) та зниження рівнів АлАТ та ГГТП ($p = 0,02$ та $0,03$ відповідно). Крім того, у цих хворих виявлено зниження ультразвукового показника інтенсивності стеатозу печінки САР ($p = 0,04$) за відсутності помітної зміни ступеня фіброзу печінки, встановлена позитивна кореляція між зниженням інтенсивності СНБР та зменшенням ступеня стеатозу ($r = 0,523$, $p < 0,05$), а також між зменшенням ступеня дисбіозу та стеатозу ($r = 0,411$, $p < 0,05$). У пацієнтів, які приймали тільки пробіотик, виявлено лише зниження АлАТ на 23% ($p = 0,04$), а решта показників

змінювалась незначно, у цій групі пацієнтів були відсутні зміни показників стеатометрії та еластографії.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, стеатоз печінки, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, метаболічний синдром, слизовий бар'єр кишечника, кишкова мікробіота, синдром надлишкового бактеріального росту, ¹³C-метацетиновий дихальний тест.

Список публікацій за темою дисертаційної роботи

1. Ткач С. М., Чеверда Т. Л., Казнодий А. В. Патогенетическая роль нарушений кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 4 (84). С. 90-96.

2. Ткач С. М., Чеверда Т. Л. Практичні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки. *Здоров'я України*. 2015. № 8 (357). С. 4,6.

3. Ткач С. М., Чеверда Т. Л., Казнодий А. В. Роль кишечно-печеночной ассоциации и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 5 (85). С. 96-109.

4. Ткач С. М., Купчик Л. М., Чеверда Т. Л. Обострение хронической печеночной недостаточности: определение, классификация и подходы к лечению. *Здоров'я України. «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»*. 2015. № 4 (38). С. 24-25.

5. Ткач С. М., Чеверда Т. Л., Онищук Л. А., Казнодий А. В. Эффективность рифаксимина при синдроме избыточного бактериального роста. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 1 (81). С. 23-29.

6. Ткач С. М., Дорофеев А. Э., Чеверда Т. Л., Купчик Л. М. Патогенетическая роль кишечной микробиоты при заболеваниях печени. *Укр. мед. часопис*. 2015. № 5 (109).

7. Tkach S., Cheverda T. Pathogenetic role of small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis Abstract Submission. UEG Week 2015 Poster Presentations. <https://doi.org/10.1177/2050640615601623>.

8. Ткач С. М., Чеверда Т. Л. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природній перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016. № 1 (53). С. 60-71.

9. Ткач С. М., Пучков К. С., Чеверда Т. Л. Частота, возможные механизмы развития и новые биомаркеры идиосинкразийных медикаментозно-индуцированных повреждений печени. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 105-115.

10. Ткач С. М., Онищук Л. О., Чеверда Т. В. Гастроэнтерологические осложнения ожирения. *Здоров'я України*. 2017. № 3 (45). С. 52-54.

11. Ткач С. М., Онищук Л. О., Чеверда Т. В. Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени. *Здоров'я України. «Гастроентерологія, Гепатологія, Колопроктологія»* 2017. № 3 (45). С. 60-63.

12. Tkach S., Gubska O., Cheverda T. The efficacy of eradication of small intestinal bacterial overgrowth in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *EUREKA: Health Sciences*. 2017. Number 4. P. 34-41.

13. Ткач С. М., Чеверда Т. Л. Эффективность рифаксими́на в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 4 (96). С. 97-103.

14. Дорофеев А. Э., Руденко Н. Н., Ткач С. М., Шве́ц О. В., Чеверда Т. Л. Сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапевтической коррекции. *Gastroenterology*. 2019. Т. 53. № 4. С. 18-25.

15. Шве́ць Н. І., Чеверда Т. Л. Роль синдрому надлишкового бактеріального росту у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки при цукровому діабеті 2-го типу : матеріали ІХ Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику

охорони здоров'я України», м. Київ, 16–18 вересня 2020 р. Київ, 2020. С. 16–17.

16. Швець Н. І., Дорофєєв А. Е., Чеверда Т. Л. Фекальна мікробіота у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2-го типу : матеріали X Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», Київська обл., с. Березівка, 25–27 травня 2021 р. Київ, 2021. С. 52–53.

17. Ткач С. М., Чеверда Т. Л. Неалкогольна жирова хвороба печінки та цукровий діабет: двонаправлені відносини. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021. № 1 (73). С.63-69.

18. Ткач С. М., Дорофєєв А. Е., Чеверда Т. Л. Роль кишкового мікробіому та кишкового бар'єру при захворюваннях печінки. Огляд літератури. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 3 (119). С. 77-86.

19. Dorofeyev A., Rudenko M., Cheverda T. State of the gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease with type2 diabetes mellitus. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2022. № 2 (69). DOI: 10.25040/ntsh2022.02.12.

20. Ткач С. М., Чеверда Т. Л. Перспективні терапевтичні мішені та препарати при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту. *Gastroenterology*. 2023. Т. 57. № 1. С. 62-68.

ABSTRACT

Cheverda T. L. Clinical role of the gut microbiota disturbances in patients with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health care», specialty 222 «Medicine», specialization 14.01.02 «Internal diseases» – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the study of the clinical-pathogenetic relationship between the gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM); as well as assessing the impact of correction of changes in the gut microbiota on the course of these diseases.

The relevance of the chosen area is due to the fact that the number of patients with type 2 diabetes has increased significantly in recent decades and this trend continues to grow rapidly. About 80% of patients with type 2 diabetes are overweight or obese. Non-alcoholic fatty liver disease is the most common non-infectious liver disease in the world. Recent studies indicate that various disorders of the intestinal microbiota, including intestinal dysbiosis and bacterial overgrowth syndrome (SIBO) can play a significant role in the development and progression of NAFLD. It has been shown that changes in the intestinal microbiota can also lead to the development of obesity, and subsequently to the formation of type 2 diabetes. The influence of changes in the large and small intestinal microbiota on the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes remains unclear.

The aim of the work was to improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus in combination with disturbances of the gut microbiota by using various methods of correction of the gut microbiota in these diseases.

A prospective, cohort, comparative, randomized study was conducted, which included 122 patients (70 men and 52 women) aged 19 to 75 years. The main group included 61 patients aged ($47,1 \pm 3,3$) years with a combination of NAFLD and T2DM; to the first comparison group – 31 patients aged ($44,4 \pm 3,9$) years with NAFLD without diabetes; to the second comparison group – 30 patients aged ($52,2 \pm 4,1$) years with T2DM without fatty liver disease. The control group consisted of 30 practically healthy individuals aged ($46,3 \pm 3,5$) years, in whom NAFLD and T2DM were excluded.

Research results.

In the clinical study of patients with NAFLD and T2DM, there were no patients with normal body weight in the main and both comparison groups. In all three groups of patients, body mass index (BMI) was significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). The frequency of obesity detection ranged from 93,5% of the NAFLD group to 83,3% of the T2DM group, in all groups, grade 1 obesity prevailed, which was abdominal in nature (the Waist-Hip Ratio (WHR) varied from 1,2 to 1,45) and in all groups of patients was significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). In patients with type 2 diabetes mellitus who had NAFLD, a longer course of T2DM was determined; with a duration of T2DM over 10 years, NAFLD was almost 2,5 times more frequent than in patients with less than 3 years of illness. The majority of patients in the NAFLD group with T2DM had subcompensated diabetes mellitus – 25 (41,0%), while among patients with isolated diabetes mellitus, the majority were at the stage of diabetes compensation – 16 (53,3%) ($p = 0,05$).

In 33 (54,1%) patients with NAFLD and T2DM, macrovascular lesions (coronary artery disease (CAD), cerebral atherosclerosis(CA) and peripheral arterial disease of the lower extremities) were diagnosed, which in 27 (44,2%) were combined with hypertension. In patients with isolated NAFLD, the incidence of hypertension was 51,6%.

In the study of the clinical symptoms of NAFLD, both with and without diabetes, the most commonly observed nonspecific symptoms were heaviness in the

right hypochondrium, epigastric discomfort, and unstable stools. When comparing the group of patients with NAFLD and diabetes with the group of patients with NAFLD, we found no significant differences in clinical symptoms ($p > 0,05$). At the same time, comparing with the second group of patients with isolated T2DM, we found significantly more frequent detection of heaviness in the right hypochondrium ($p = 0,002$) and liver enlargement on palpation ($p < 0,001$).

In the study of biochemical parameters, it was found that in patients with a combination of NAFLD and T2DM, the level of aspartate aminotransferase (AST) ($p < 0,001$ and $p = 0,0011$, respectively) and alanine aminotransferase (ALT) ($p = 0,0003$ and $p = 0,005$) was significantly increased compared with the control group and patients with isolated T2DM. With the progression of NAFLD in patients with T2DM, the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) group had higher levels of not only transaminases but also gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) than patients with simple steatosis. Dyslipidemia was more common in patients with isolated NAFLD – 22 (71,0%), while in the group of NAFLD with T2DM it was diagnosed in only 31 (63,9%) patients and was associated with increased levels of total cholesterol ($p = 0,004$), triglycerides ($p < 0,001$), and low-density lipoprotein ($p = 0,002$). The level of high-density lipoprotein in these patients was reduced ($p = 0,024$) compared to healthy people.

In the study of carbohydrate metabolism, it was found that in patients with NAFLD with type 2 diabetes mellitus there was an increase in fasting insulin ($p < 0,001$). The level of fasting insulin in patients with NAFLD with T2DM was also higher than in patients with NAFLD without T2DM ($p < 0,001$). The NOMA-IR index in these patients was higher than in the control group ($p < 0,001$), as well as in patients with NAFLD without T2DM ($p < 0,01$) and isolated T2DM ($p < 0,001$). The results of steatometry and liver elastography demonstrated that in patients with NAFLD, both with and without T2DM, there were no significant differences in steatometry parameters between patients with simple steatosis and NASH ($p > 0,05$). At the same time, in patients with NASH and T2DM, elastography values were significantly higher than in patients with simple steatosis ($p = 0,003$). In steatometry,

patients with NASH and T2DM were more likely to have severe steatosis S3, and elastography revealed more severe liver parenchymal stiffness and fibrosis F2 and F3 ($p = 0,05$).

The functional state of the liver was studied. According to the results of the 13-C methacetin breath test, the frequency of liver dysfunction increased with the progression of NAFLD in patients with T2DM. In patients with NASH and type 2 diabetes mellitus, the incidence of mild liver dysfunction was 5 times higher than in patients with type 2 diabetes with simple steatosis (OR = 5,037, CI 1,164–21,794; $p = 0,013$).

The intestinal microbiota was studied. In patients with NAFLD and T2DM, a significantly higher frequency of small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) was found, both (in simple steatosis – 35,3% and in NASH – 63,0%), than in patients with isolated NAFLD (30% and 46% respectively) ($p < 0,01$).

In the study of the gut dysbiosis in patients with NAFLD and T2DM, a significant increase in the content of *Actinobacteria* was observed, with a decrease in the number of microorganisms of the *Bacteroidetes* phylotype, accompanied by a significant increase in the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio ($p < 0,05$). Gut dysbiosis in patients with NAFLD and T2DM was characterized by a decrease in the content of obligate flora and an increase in the frequency of opportunistic bacteria of the *Enterobacteriaceae* and *Micrococcaceae* families. In patients with NAFLD and T2DM, *Escherichia coli* with altered enzymatic properties, such as lactase-negative and hemolytic, were more common ($p < 0,05$). Against the background of NAFLD progression in patients with NASH, a weak negative correlation was found with the number of *Bifidobacteria* ($r = -0,351$; $p = 0,043$) and *Lactobacilli* ($r = -0,408$; $p = 0,037$), as well as a positive correlation with the number of representatives of the opportunistic flora *S. aureus* ($r = 0,417$; $p = 0,048$) and *Klebsiella spp.* ($r = 0,397$; $p = 0,041$).

In a clinical study, patients with NAFLD and T2DM with SIBO had significantly more frequent asthenovegetative (55,6% vs. 16,7%, $p = 0,004$) and dyspeptic (44,4% vs. 16,7%, $p = 0,029$) syndromes, as well as flatulence (61,1%

vs. 25%, $p = 0,01$) than patients without dysbiosis. Dyspeptic syndrome (86,4% vs. 56,3%, $p = 0,038$) and flatulence (95,5% vs. 56,3%, $p = 0,004$) were significantly more common in patients with NASH and SIBO.

In the study of biochemical parameters, it was found that the presence of SNBR was accompanied by a significant increase in the level of GGTP both in simple steatosis and NASH ($p = 0,044$ and $p = 0,018$, respectively), as well as ALT in patients with NASH ($p = 0,01$). In patients with NAFLD and T2DM with steatosis and SIBO, a significant increase in triglycerides (TG) ($p = 0,0023$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($p = 0,012$) and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($p = 0,043$) was noted compared with patients without SIBO. In patients with NASH and T2DM with SIBO, an increase in the levels of glycated hemoglobin ($p = 0,024$), insulin ($p = 0,006$) and the HOMA-IR index ($p = 0,01$) was found.

The presence of dysbiosis in patients with NAFLD and T2DM correlated with a higher frequency of moderate and severe steatosis S2 and S3 ($p = 0,009$). Patients with NASH and T2DM with SIBO had more severe steatosis S3 ($p = 0,013$) and more severe fibrosis F2 and F3 ($p = 0,025$), and an increased incidence of mild liver function disorders according to the methacetin breath test was diagnosed compared with patients with NASH without changes in the intestinal microbiota ($p = 0,059$).

Based on the fact that all patients with T2DM and NAFLD had changes in the small and/or large intestinal microbiota, we decided to correct the gut microbiota against the background of lifestyle modification and adequate hypoglycemic therapy. Patients were randomly divided into 2 groups. Patients in the first group received rifaximin 1200 mg per day for 2 weeks, followed by 30 days of high-dose multistrain probiotic containing a mixture of different strains of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Saccharomyces boulardii*. Patients in the second group received a 30-day course of the same probiotic for 30 days. The main endpoints of the study were the frequency of achieving eradication of SIBO, the frequency of detection of dysbiosis and its degree, the ratio of the main phyla of the gut microbiome, as well as a decrease in the severity of steatosis and liver fibrosis, the dynamics of liver tests,

lipidogram, and carbohydrate metabolism 3 months after the start of treatment. Secondary endpoints included changes in BMI and Waist-Hip Ratio 3 months after treatment initiation.

It was found that the correction of dysbiosis had a positive effect on the course of NAFLD in patients with T2DM. The use of rifaximin and a multiprobiotic was more effective in these patients than monotherapy with a multicomponent probiotic. The elimination of gut dysbiosis in patients with NAFLD treated with combination therapy with rifaximin and probiotic was found in 63,6% of patients against the background of a significant decrease in the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$), and in patients taking probiotic alone – only in 52.6% (OR = 5,829 (CI 1,489–22,823), $p = 0,009$), with a tendency to normalize the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio ($p < 0,25$). The eradication of SIBO in patients with NAFLD and T2DM taking rifaximin and multiprobiotic was detected more often than in the setting of multiprobiotic therapy (71,4% and 53,3% of patients, respectively) ($p < 0,05$). Patients taking combination therapy with rifaximin and probiotic showed a 6,6% decrease in BMI ($p < 0,05$), a significant decrease in insulin resistance by 17,9% ($p = 0,002$), and a decrease in ALT and GGTP levels ($p = 0,02$ and $0,03$, respectively). In addition, in these patients, a decrease in the ultrasound index of the intensity of liver steatosis- controlled attenuation parameter CAP ($p = 0.04$) was found, in the absence of a significant change in the degree of liver fibrosis, a positive correlation was established between a decrease in the intensity of SIBO and a decrease in the degree of steatosis ($r = 0,523$, $p < 0,05$), as well as between a decrease in the degree of dysbiosis and steatosis ($r = 0,411$, $p < 0,05$). In patients taking only probiotics, only a significant decrease in ALT by 23% ($p = 0,04$) was detected, and the rest of the indicators changed unreliably, in this group of patients there were no changes in steatometry and elastography.

The scientific novelty of the results obtained is that for the first time an integrated approach to the diagnosis of the gut microbiota disturbances in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus was applied: the frequency of overgrowth

syndrome was studied using hydrogen breath tests, and the composition of the colon microflora was studied using polymerase chain reaction and fecal culture.

For the first time, the clinical and biochemical features of the course and functional state of the liver were studied using the ^{13}C -methacetin breath test in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus, depending on the type of gut microbiota disturbances.

The expediency of targeted detection and treatment of intestinal dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus was substantiated and the effect of various methods of modifying the intestinal microbiota using the selective intestinal antibiotic rifaximin and/or a multicomponent probiotic was determined.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver steatosis, type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, mucosal barrier of the bowel, gut microbiota, bacterial overgrowth syndrome, ^{13}C -methacetin breath test.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ. РОЛЬ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1. Епідеміологія, етіопатогенез та клінічне значення НАЖХП	33
1.2. Сучасні уяви про кишкову мікробіоту, кишковий дисбіоз та СНБР	39
1.3. Можливі механізми взаємовідносин між НАЖХП, кишковим дисбіозом та СНБР	43
1.4. Лікування НАЖХП при ЦД2	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	56
2.1. Загальна клінічна характеристика хворих	56
2.2. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження	60
2.2.1. ¹³ C-метацетиновий дихальний тест	61
2.2.2. H ₂ -лактолозний дихальний тест для виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту	63
2.2.3. Оцінка якісного та кількісного складу кишкового мікробіому	66
2.3. Методи лікування та оцінка їх ефективності	69
2.4. Статистична обробка отриманих даних	70
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ, БІОХІМІЧНІ, УЛЬТРАЗВУКОВІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА НАЖХП І ЦД2	72
3.1. Клінічна характеристика хворих на НАЖХП і ЦД2	72
3.2. Лабораторні показники хворих на НАЖХП та ЦД2	80
3.3. Сонографічна семіотика обстежених хворих на НАЖХП і ЦД2	86
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НАЖХП У ХВОРИХ НА ЦД2 ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ	90
4.1. Клінічна характеристика хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від ступеня ураження печінки	90
4.2. Функціональний стан печінки у хворих на НАЖХП та ЦД2	96

4.3. порушення ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП	102
4.4. Сонографічна семіотика обстежених хворих на НАЖХП	107
РОЗДІЛ 5. ЧАСТОТА ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ ТА СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ	113
5.1. Частота кишкового дисбіозу та СНБР у хворих на НАЖХП	113
5.2. Особливості перебігу НАЖХП та функціональний стан печінки при супутньому СНБР	127
5.3. Вираженість стеатозу й фіброзу печінки у хворих на НАЖХП та ЦД2 при супутньому СНБР	134
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ НАЖХП У ХВОРИХ ІЗ ЦД2	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	150
ВИСНОВКИ	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АлАт – аланінамінотрансфераза
- АсАт – аспартатамінотрансфераза
- АСС – ацетил-КоА-карбоксилаза
- АФК – активні форми кисню
- АХП – алкогольна хвороба печінки
- ГГТП – гама-глутамілтранспептидаза
- ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома
- ДАМП – дистрес-асоційовані молекулярні патерни
- ІГЖФ – індукований голодуванням жировий фактор
- ІЛ – інтерлейкін
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту 1
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КЛЖК – коротколанцюгові жирні кислоти
- КМ – кишкова мікробіота
- ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
- ЛПЛ – ліпопротеїніліпаза
- ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
- ЛПС – ліпополісахариди
- ЛФ – лужна фосфатаза
- МАЖХП – метаболічно асоційована жирова хвороба печінки
- МАСХП – метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки
- ММП1 – матрична металопротеїназа 1
- Н2-ЛДТ – Н2-лактолозний дихальний тест
- НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
- НАСГ – неалкогольний стеатогепатит
- ПУУ – пептид УУ

- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- СНБР – синдром надлишкового бактеріального росту
- ССЗ – серцево-судинні захворювання
- СХП – стеатотична хвороба печінки
- ТГ – тригліцериди
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ХДЗП – хронічні дифузні захворювання печінки
- ХС – холестерин
- ЦА – церебральний атеросклероз
- ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
- САР – коефіцієнт загасання ультразвуку
- СК-18 – цитокератин 18
- ^{13}C -МДТ – ^{13}C -метацетиновий дихальний тест
- DPP-4i – інгібітори дипептилпептидази 4
- GLP-1 RA – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1
- HbA1c – глікований гемоглобін
- НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності
- PPAR- γ – рецептор γ , активований проліфератором пероксисом
- SGLT2 – натрій-глюкозний котранспортер-2
- TGF β – трансформуючий фактор росту β
- TLR – тол-подібний рецептор
- TNF α – фактор некрозу пухлини α

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

За останні 30 років чисельність хворих на цукровий діабет у світі збільшилась у 4 рази (зі 108 млн у 1980 до 422 млн осіб у 2014 році). Це поставило діабет на 7 місце в списку провідних причин смерті у світі. Переважна більшість пацієнтів, більше 90%, страждають на цукровий діабет другого типу [216]. Насамперед це пов'язано з прогресуючим збільшенням кількості людей, які страждають надмірною масою тіла й ожирінням, а близько 80% пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу мають надлишкову масу тіла або ожиріння. Україна не є винятком. Так, за даними ВООЗ, більше 60% дорослого населення України мають індекс маси тіла вище 25 кг/м². Небезпека такого захворювання як цукровий діабет полягає в наявності широкого спектра його ускладнень. Добре відомі системні мікро- й макросудинні ураження, а також такі гострі ускладнення цукрового діабету як коми. Не менше значення має неалкогольна жирова хвороба печінки.

Неалкогольна жирова хвороба печінки є найбільш поширеним захворюванням печінки у світі. Вражаючи від 20% до 40% загальної популяції і будучи тісно пов'язаною з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, неалкогольна жирова хвороба печінки розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [200]. У Європі поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки становить майже 29% [209]. Неалкогольна жирова хвороба печінки може бути представлена стеатозом печінки (накопичення в гепатоцитах більше 5% жиру), стеатогепатитом (приєднання лобулярного запалення й балонної дистрофії гепатоцитів з можливим розвитком перичелюлярного фіброзу) і в багатьох пацієнтів призводить до розвитку цирозу печінки та/або гепатоцелюлярної карциноми. Вважається, що близько 10%–12% випадків гепатоцелюлярної карциноми в західних країнах пов'язані з неалкогольною жировою хворобою печінки / неалкогольним

стеатогепатитом, причому в 40%–48% вона розвивається без попереднього цирозу печінки [199]. Дослідження останніх років свідчать про значне збільшення частоти трансплантацій з приводу неалкогольної жирової хвороби печінки / неалкогольного стеатогепатиту – з 1,2% у 2002 році до 8,4% у 2016 році. Гепатоцелюлярна карцинома є найчастішою причиною трансплантацій печінки в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом [82].

Епідеміологічні дані свідчать про часте поєднання цукрового діабету 2-го типу та неалкогольної жирової хвороби печінки. Показано, що в Європі близько 68% хворих на цукровий діабет мають неалкогольну жирову хворобу печінки.

Перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки при цукровому діабеті має свої особливості. Показано, що в таких пацієнтів гепатит і фіброз печінки часто протікають з нормальними показниками амінотрансфераз. Відзначено, що неалкогольна жирова хвороба печінки має більш агресивний перебіг у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Так, за даними біопсії, неалкогольний стеатогепатит виявляється частіше в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу порівняно з пацієнтами без діабету (56% проти 21%) [85]. Дослідження пацієнтів з підтвердженою за допомогою біопсії неалкогольною жирною хворобою печінки встановили, що погіршення контролю глюкози в пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки позитивно корелювало зі стадією фіброзу печінки [141]. Так само в пацієнтів із неалкогольною жирною хворобою печінки частіше розвивається цукровий діабет 2-го типу, що пов'язують з наявною інсулінорезистентністю [209]. До того ж у хворих на цукровий діабет у поєднанні з неалкогольною жирною хворобою печінки дуже швидко розвиваються серцево-судинні ускладнення [92]. Це пов'язано з наявністю спільних для неалкогольної жирової хвороби печінки і кардіоваскулярних захворювань метаболічних факторів ризику. У пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом підвищений ризик і печінкової, і кардіоваскулярної смерті [121]. Тому своєчасна

профілактика та ефективне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки є актуальною проблемою внутрішньої медицини.

Патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки складний і включає безліч механізмів, одним із яких є якісні й кількісні зміни кишкової мікробіоти. Так, показано, що при неалкогольній жировій хворобі печінки зменшується різноманітність кишкових мікроорганізмів і формується кишковий дисбіоз. Така зміна складу кишкової мікробіоти призводить до імунних порушень, підвищення кишкової проникності, виникнення мікрозапалення, збільшення надходження портальною веною гепатотоксичних продуктів життєдіяльності мікробіоти (передусім ліпополісахаридів) і запускає каскад запальних реакцій у печінці [96]. Внаслідок цього розвивається жирова дистрофія, а потім стеатогепатит і фіброз печінки. Для печінкової патології також характерний розвиток синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці [201]. В експерименті показано, що трансплантація патогенної мікрофлори від тварин з неалкогольною жировою хворобою печінки до здорових тварин супроводжується розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки [174]. Водночас модифікація кишкової мікробіоти може покращувати стан печінки при її жировій хворобі [181]. Показано, що зміни кишкової мікробіоти також можуть призводити до розвитку ожиріння, а в подальшому – до формування цукрового діабету 2-го типу та неалкогольної жирової хвороби печінки [43]. Проте механізми такої трансформації дотепер ще недостатньо вивчені, також тільки починається вивчення впливу корекції кишкової мікробіоти на перебіг цукрового діабету [40].

Водночас залишається не цілком зрозумілим вплив змін товсто- й тонкокишкової мікробіоти на розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Також залишаються практично не вивченими особливості складу кишкової мікробіоти при цій патології в українській популяції. Дотепер відсутні обґрунтовані практичні підходи до модифікації кишкової мікробіоти

з метою лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької теми кафедри терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика: «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» (РК 0119U101507).

Мета дослідження

Удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при цукровому діабеті 2-го типу шляхом вивчення клінічних особливостей, використання ¹³C-метацетинового дихального тесту для оцінки функціонального стану печінки, комплексного дослідження кишкової мікробіоти та застосування методів корекції мікробіому кишечника.

Завдання дослідження

1. Дослідити клінічні особливості неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.
2. Вивчити біохімічні зміни у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки при цукровому діабеті 2-го типу.
3. Проаналізувати особливості стеатометрії, еластографії та ¹³C-метацетинового дихального тесту в пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 типу.
4. Встановити частоту та особливості порушень кишкового мікробіому у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з цукровим діабетом 2-го типу.

5. Вивчити клініко-біохімічні особливості перебігу та функціональний стан печінки у хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від виду порушень кишкової мікробіоти.

6. Оцінити вплив корекції порушень кишкової мікробіоти на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Об'єкт дослідження: Неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, синдром надлишкового бактеріального росту, кишковий дисбіоз.

Предмет дослідження: клінічні прояви, біохімічні зміни, функціональний стан печінки, ступінь стеатозу печінки, фіброз печінки, модифікація кишкової мікробіоти.

Методи дослідження

1. Клінічне обстеження (збір анамнезу, деталізація скарг, аналіз проявів хвороби, вимір антропометричних параметрів (зріст, маса тіла, окружність талії (ОТ), окружність стегна (ОС), визначення індексу маси тіла (ІМТ) = маса тіла (кг/на квадрат зросту (m^2), індексу ОТ/ОС).

2. Лабораторні дослідження: розгорнутий аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ), біохімічний аналіз крові (загальний білок, білкові фракції, С-реактивний білок, білірубін, АлАт, АсАт, ЛФ, ГГТП, креатинін, сечовина тощо), ліпідограма (вміст загального холестерину, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), рівня інсуліну та індексу НОМА-IR, імуноферментний аналіз наявності антитіл проти вірусів гепатиту В та С, феритин, загальні аналізи калу та сечі, бактеріологічне дослідження калу (склад товстокишкової мікробіоти, наявність та ступінь кишкового дисбіозу), ПЛР калу (визначення мікробіому товстої кишки).

3. Інструментальні дослідження: мультимодальне ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (звичайна сонографія (визначення

розмірів та структури печінки, наявність стеатозу, а також виключення або виявлення супутньої патології), доплерографія судин печінки, стеатометрія (визначення стеатозу та його ступеня важкості) та зсувнохвильова еластографія (визначення ступеня вираженості фіброзу печінки), ¹³C-метацетиновий дихальний тест (оцінка функціонального стану печінки), H₂-лактолозний дихальний тест (наявність синдрому надлишкового бактеріального росту).

4. Методи статистичного аналізу (комп'ютерні програми статистичної обробки даних Excel 2007 (Microsoft) та Статистика-7 (StatSoft)).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше був застосований комплексний підхід до діагностики порушень кишкової мікробіоти в пацієнтів з НАЖХП і цукровим діабетом 2-го типу: із застосуванням водневих дихальних тестів була вивчена частота синдрому надлишкового бактеріального росту, а за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та посіву калу – склад мікрофлори товстої кишки.

Вперше досліджено клініко-біохімічні особливості перебігу та функціональний стан печінки за допомогою ¹³C-метацетинового дихального тесту у хворих на НАЖХП та цукровий діабет 2-го типу залежно від виду порушень кишкової мікробіоти.

Було обґрунтовано доцільність цілеспрямованого виявлення та лікування кишкового дисбіозу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при цукровому діабеті 2-го типу та визначено вплив різних методів модифікації кишкової мікробіоти з використанням селективного кишкового антибіотика рифаксиміна та/чи мультикомпонентного пробіотика.

Практичне значення отриманих результатів

Проведене дослідження дозволяє суттєво доповнити існуючі наукові уявлення про роль порушень кишкової мікробіоти, зокрема наявність кишкового дисбіозу та синдрому надлишкового бактеріального росту у хворих

на неалкогольну жирову хворобу печінки при цукровому діабеті 2-го типу, що дозволить своєчасно проводити діагностику цих порушень та призначати відповідне лікування.

Результати дослідження запропоновано використати в практичній діяльності лікарів: гастроентерологів, терапевтів, сімейних лікарів, а також під час навчального процесу – в курсах лекцій за спеціальностями «Гастроентерологія», «Терапія», «Загальна практика – сімейна медицина» та «Ендокринологія».

Впровадження результатів дослідження

Основні наукові й практичні положення результатів дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі терапії і геріатрії НУОЗ імені П. Л. Шупика. Результати роботи впроваджено в клінічну практику таких лікарів: гастроентерологів, терапевтів, ендокринологів, сімейних лікарів ТОВ «КЛІНІКА ОКСФОРД МЕДІКАЛ», м. Київ. Отримано 2 акти впровадження.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом сумісно з науковими керівниками обрано тему дисертаційної роботи, сформульовано її мету та завдання, опрацьовано методики дослідження. Здобувачем здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з доказової медицини за обраною темою дисертації, розроблено дизайн дослідження, сформовано групи спостереження, виконано клінічне обстеження, проведено статистичну обробку й аналіз отриманих результатів.

Дисертантом особисто виконано весь обсяг клінічної роботи: відбір, обстеження й лікування пацієнтів. Метацетиновий і водневий дихальний тести проведені за безпосередньої участі здобувача. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформульовано відповідно до мети й завдань висновки,

запропоновані практичні рекомендації. Дисертант брав участь у впровадженні в клінічну практику нових розробок наукового дослідження.

Участь здобувача в опублікованих у співавторстві працях є провідною та полягає у формулюванні мети, завдань і методології дослідження, підборі та обстеженні хворих, аналізі результатів, підготовці матеріалів до друку.

Робота виконувалась на кафедрі терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Н. І. Швець). Клінічні бази кафедри – Київський міський клінічний ендокринологічний центр, Українсько-німецький противиразковий гастроентерологічний центр ВУК-Київ. Здійснювалась співпраця з Українським науково-практичним центром ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Лабораторією епігенетики (керівник – д. мед. н., професор О. М. Вайсерман) ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», ТОВ «КЛІНІКА ОКСФОРД МЕДІКАЛ», м. Київ.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення та результати досліджень доповідались на науково-практичній конференції «Дні гастроентерології в Чернігові» (м. Чернігів, 27 лютого 2020 р.), ІХ Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 16–18 вересня 2020 р.), науково-практичній конференції «Дні гастроентерології в Чернігові» (м. Чернігів, 25–26 лютого 2021 р.), Х Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київська обл., с. Березівка, 25–27 травня 2021 р.).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 20 наукових робіт: 10 статей у наукових фахових виданнях України, що відповідають «Переліку наукових

фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 5 статей в інших виданнях України, 1 стаття у виданні, що індексується в наукометричній базі «Scopus», 1 стаття в іноземному науковому журналі, 3 тезові доповіді, опубліковані в матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації

Дисертація викладена на 194 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована 44 рисунками, 41 таблицею. Список використаної літератури містить 220 джерел, зокрема 18 – кирилицею, 202 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ. РОЛЬ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Захворювання, пов'язані з порушенням метаболізму, на початку 21 століття зростають випереджальними темпами й виходять на перші позиції серед причин втрати працездатності та смертності. Серед них перше місце посідають ожиріння та надмірна маса тіла. Так, за останні 40 років на нашій планеті кількість людей з ожирінням збільшилась у 2,5 раза серед жінок та у 7 разів у дітей [94]. При цьому третина населення Землі нині має надмірну масу тіла / ожиріння і кількість таких людей за 40 років збільшилась вдвічі. Слід зазначити, що подібне зростання характерне як для промислово розвинених, так і для країн, що розвиваються. Відзначається тенденція до стирання гендерних, етнічних та вікових відмінностей у поширеності цієї патології для людей [49]. До несприятливих варіантів ожиріння відносять накопичення вісцерального жиру, ектопічного накопичення (у м'язах та печінці) та збільшення співвідношення маси жирової тканини порівняно з м'язовою. У всіх цих варіантах жирова тканина метаболічно найактивніша та значно підвищує серцево-судинний ризик [49]. На сьогодні до факторів такого ризику, асоційованого з ожирінням, відносять гіперглікемію, артеріальну гіпертензію, ектопічне відкладення жиру в печінці та запалення [176].

Одним із частих ускладнень ожиріння є цукровий діабет (ЦД). Слід підкреслити, що зростання кількості хворих на діабет збільшується навіть швидше, ніж хворих з ожирінням. Так, за останні 30 років число хворих на ЦД збільшилося вчетверо, досягнувши майже 500 мільйонів, причому до 2045 року прогнозується понад 700 мільйонів таких пацієнтів [91]. Слід зазначити, що в більш ніж 90% хворих на діабет визначається другий тип цього

захворювання [216]. Діабет знижує тривалість життя, його якість і значною мірою збільшує витрати на систему охорони здоров'я. Зазначається, що на сьогодні сумарні прямі та непрямі витрати, пов'язані з ЦД, перевищують 1 млрд доларів США [91]. Наша країна не є винятком. В Україні близько 2,5 млн хворих на ЦД, причому більше 1/3 не знають про своє захворювання й не отримують лікування. Не дивно, що щорічно від діабету в нашій країні вмирає майже 40 тисяч людей [91].

Основними причинами смерті при ЦД2 є ускладнення захворювання – насамперед із боку серцево-судинної системи. Проте вже у 21 столітті відзначено різке зростання уражень печінки, що призводить до формування таких потенційно летальних ускладнень як цироз та гепатоцелюлярна карцинома. Подібне ураження печінки прийнято називати неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), близько 70% пацієнтів із ЦД мають таке пошкодження [209].

Щодо дефініцій: на час планування дисертаційної роботи, створення дизайну дослідження, набору та обробки матеріалу був чинним уніфікований протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826. Погляди щодо номенклатури неалкогольної жирової хвороби печінки змінювались із часом, а саме: у 2020 р. експерти міжнародної консенсусної групи запропонували замінити термін НАЖХП на термін МАЖХП (метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки) та у 2023 р. на міжнародному гепатологічному конгресі Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) – на «стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією», що, однак, не впливало суттєво на саму патологію з погляду щодо її класифікації та підходів до менеджменту [64, 73, 164]. Тому нами було вирішено використовувати назву «неалкогольна жирова хвороба печінки».

1.1. Епідеміологія, етіопатогенез та клінічне значення НАЖХП

Неалкогольна жирова хвороба печінки є, можливо, найбільш поширеним хронічним дифузним захворюванням печінки (ХДЗП) у світі. Вражаючи від 20% до 40% загальної популяції та будучи щільно взаємопов'язаною з цукровим діабетом, ожирінням, інсулінорезистентністю та кардіоваскулярною патологією, НАЖХП розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [6, 99, 128, 207].

Під терміном НАЖХП розуміють патологічне накопичення жиру більш ніж у 5% гепатоцитів [60]. Слід зазначити, що морфологічно НАЖХП поділяють на неалкогольну жирову дистрофію печінки (простий стеатоз) – захворювання зі сприятливим прогнозом і неалкогольний стеатогепатит, за якого приєднується запалення та балонна дистрофія, що значною мірою підвищує ризик розвитку таких несприятливих наслідків як гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [58, 108, 110, 118, 131, 207].

Розповсюдженість. НАЖХП часто перебігає безсимптомно, з нормальними показниками печінкових проб, що суттєво ускладнює оцінку її розповсюдженості. Діагностика НАЖХП за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) може вважатися надійною лише тоді, коли стеатозом охоплена більш ніж одна третина всієї печінки [5, 12]. З урахуванням цих факторів розповсюдженість НАЖХП у світі оцінюється у 25% усієї дорослої популяції [207]. У мета-аналізі поширеності НАЖХП у 73 країнах на всіх континентах, що включає понад 8,5 мільйона хворих, було показано, що найбільша кількість таких пацієнтів у Південній Америці (31%) та Близькому Сході (32%); у США було 24% таких хворих, у Європі – 23%, у той час як в Африці лише 14% [210]. Неалкогольна жирова хвороба печінки у формі неалкогольного стеатогепатиту (НАЖХП/НАСГ) чітко асоціюється з наявністю та ступенем ожиріння [152, 194]. При використанні різних методів діагностики захворюваність у США становить 20 на 1000 людино-років при оцінці гіперферментемії, 86 на 1000 людино-років – при використанні УЗД-діагностики та 34 на 1000 людино-років – при магніто-резонансній

спектроскопії [42, 197]. Серед хворих з вираженим ожирінням та індексом маси тіла більш ніж 35 кг/м^2 розповсюдженість НАЖХП та НАСГ становить відповідно 91% та 37% [128]. Серед хворих на цукровий діабет 2-го типу НАЖХП/НАСГ зафіксовано не менше ніж у 70% пацієнтів [128]. У США з НАЖХП пов'язано майже 40% вперше ідентифікованих випадків ХДЗП [211]. Несподівано висока розповсюдженість гістологічно верифікованої НАЖХП була здобута при дослідженні здорових донорів печінки (12%–18% у Європі, 27%–38% у США).

Нещодавні дослідження, проведені в центрах високоспеціалізованої медичної допомоги, виявили високу розповсюдженість гістологічно верифікованого НАСГ серед пацієнтів з НАЖХП: 43%–55% у хворих з підвищеним рівнем амінотрансфераз, 49% у пацієнтів з морбідним ожирінням, та 67% – серед пацієнтів з ХДЗП [128, 131]. Частота первинної НАЖХП в Італії оцінюється в 2/100/на рік, в той час як японське дослідження в більш вибраних групах населення показує рівень 10/100/на рік [211]. Для порівняння – для вторинного НАСГ, що виникає внаслідок вживання тамоксифену, передбачуваний рівень становить 0,2/100 жінок/на рік [103, 165].

Клінічне значення. На відміну від алкогольних стеатогепатитів, короткостроковий прогноз при НАЖХП сприятливий. Довгостроковий прогноз залежить від гістологічних даних на термін дослідження [15, 140]. Серед пацієнтів з простим стеатозом протягом 8–13 років у 12%–40% із них розвивається НАСГ із раннім фіброзом [84]. Серед цих пацієнтів протягом такого самого періоду часу приблизно у 25% пацієнтів розвивається цироз печінки або печінкова декомпенсація (15%), або ж прециротичні зміни (10%). Приблизно у 7% пацієнтів з компенсованим цирозом печінки внаслідок НАЖХП/НАСГ протягом 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), причому близько 50% із них або потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок печінкових ускладнень [131, 202]. Ризик розвитку ГЦК при цирозі внаслідок НАЖХП/НАСГ такий самий, як і при алкогольному

цирози, або при цирозі внаслідок гепатиту С [123]. При цьому в розвинених країнах десята частина всіх ГЦК виникає на тлі НАЖХП, до того ж у половини цих хворих відсутній попередній цироз печінки [199]. На сьогодні близько 12% усіх трансплантацій печінки в США виконуються з приводу цирозу внаслідок НАЖХП/НАСГ [198]. Середня тривалість життя хворих з НАЖХП менша, ніж у популяції. Якщо в загальній популяції печінкова патологія є тільки 13-ю провідною причиною смерті, то в пацієнтів з НАЖХП/НАСГ вона є 3-ю провідною причиною смерті [208].

Як показало багатоцентрове європейське дослідження, хворі на НАЖХП мають нижчу якість життя, знижену продуктивність праці та активність (work productivity and activity impairment), а також більш високу потребу в медичній допомозі, ніж здорові. Порівнюючи цих пацієнтів із хворими з ізольованим ЦД2, виявилось, що при співставному ступені зниження продуктивності праці та активності при НАЖХП значно гірший психічний стан, а потреба в госпіталізації вдвічі вища, причому втричі зростає кількість ургентних госпіталізацій [38].

У зв'язку з метаболічними факторами ризику, загальними для НАЖХП та кардіоваскулярних захворювань, у пацієнтів з НАСГ підвищений ризик як кардіоваскулярної, так і печінкової смерті [3, 4, 41, 60]. У Шведській популяції з більш ніж 10,5 тис. хворих на морфологічно підтверджену НАЖХП було знайдено більш високу летальність порівняно з аналогічною групою жителів Швеції без ураження печінки. Зазначається, що при будь-якому морфологічному варіанті жирової хвороби, починаючи від простого стеатозу і закінчуючи цирозом, летальність наростала та була вищою, ніж у людей без НАЖХП. До того ж переважною причиною надмірної смертності були пухлини позапечінкової локалізації і цирози, а меншою – серцево-судинні захворювання (ССЗ) і ГЦК [178]. У зв'язку із цим, своєчасна профілактика та ефективне лікування НАЖХП є актуальною проблемою не тільки гепатології, а й усієї внутрішньої медицини.

Фактори ризику. Факторами ризику для НАЖХП/НАСГ є більш старший вік, чоловіча стать та іспанська етнічна приналежність [59]. У той час, коли більшість пацієнтів з ожирінням, інсулінорезистентністю й метаболічним синдромом мають стеатоз, лише в невеликої кількості з них розвивається НАСГ, фіброз і цироз [4, 18]. До потенційних зовнішніх причин прогресування НАЖХП належать дієтичні фактори (дієта з підвищеним вмістом розчинних жирів, м'яса, солодких напоїв, фруктози, низьким вмістом антиоксидантів та омега-3-жирних кислот), а також надлишковий бактеріальний ріст [44, 48, 207]. Суттєву роль у підвищенні сприйнятливості до НАЖХП, вірогідно, відіграють генетичні фактори, про що свідчать сімейні випадки та міжетнічні варіації. Наявність у сім'ї хоча б одного члена з НАЖХП формує підвищений ризик для розвитку захворювання в інших членів, незалежно від віку та ІМТ. Передбачається, що поліморфізм генів, які кодують мікросомальний тригліцеридний трансферний протеїн, фосфатидилетаноламінтрансферазу, супероксиддисмутази 2, ендотоксиновий рецептор CD14, TNF α , TGF β та ангіотензиноген, підвищує ризик розвитку НАСГ та/або фіброзу [27, 56, 114]. У Японському дослідженні показано генетичну відмінність НАСГ від інших варіантів НАЖХП та запропоновано математичну модель, що дозволяє оцінити ризик розвитку стеатогепатиту й призначити персоніфіковане лікування [102].

Етіологія та патогенез. Як зазначалося вище, НАЖХП характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці, тобто стеатозом печінки. Коли стеатоз співіснує з ураженням гепатоцитів і запаленням, хвороба визначається як НАСГ. Первинна НАЖХП/НАСГ пов'язана з інсулінорезистентністю (ІР) та її метаболічними проявами (ожиріння, вісцеральне ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, гіпертригліцеридемія та артеріальна гіпертензія) [4, 22, 41]. Така причинна взаємодія була виявлена завдяки довготривалим дослідженням, що показали хронологічний взаємозв'язок між прогресією метаболічного синдрому та виникненням НАЖХП. Навіть за відсутності ЦД та ожиріння НАЖХП асоціюється з іншими

компонентами метаболічного синдрому [4]. Так, при обстеженні хворих на НАЖХП без ЦД близько 18% пацієнтів з нормальною вагою та 67% хворих з ожирінням відповідали критеріям метаболічного синдрому [47]. Вторинна НАЖХП/НАСГ, що рідко зустрічається в дорослих, не пов'язана з ІР, а асоціюється з певними медичними станами або хірургічними втручаннями, а також прийманням деяких лікарських засобів [18, 93].

Оперативне визначення НАЖХП/НАСГ потребує виключення інших причин захворювання печінки (вірусного, аутоімунного, генетичного та ін.) при вживанні алкоголю < 20–30 г/день. Ця кількість базується на епідеміологічних дослідженнях, які виявили, що викликаний алкоголем стеатоз спостерігається при перевищенні вказаного порогу. На сьогодні визнано, що внаслідок постійного поширення, а також міцної асоціації з метаболічним синдромом НАЖХП/НАСГ може виявлятися разом з іншими ХДЗП, а також за деяких обставин (хронічний гепатит С, гемохроматоз, алкогольна хвороба печінки), така асоціація може збільшувати ушкодження печінки [101].

Незважаючи на велику кількість досліджень, патогенез НАСГ нині вивчений недостатньо.

У 1998 р. Day и James запропонували класичну модель «подвійного удару», яка пояснює патогенез НАЖХП та її прогресування у НАСГ [52, 53]. У цій моделі перший «удар» представлений відкладенням жирів у печінці, якому сприяє інсулінорезистентність, що зі свого боку посилює транспорт жирних кислот у печінку з жирової тканини. На другому етапі додатковий вплив («другий удар»), наприклад, бактеріальні ліпополісахариди, індукують оксидативний стрес і продукцію цитокінів, переважно ФНП-альфа, що й обумовлює подальше стійке ушкодження печінки [53]. Дослідження останніх років свідчать про те, що простий стеатоз печінки в більшості пацієнтів перебігає доброякісно, а НАСГ може бути окремим захворюванням з різним патогенезом. Багато паралельно діючих факторів, особливо

пов'язаних з кишківником або жировою тканиною, зрештою можуть призвести до запалення печінки [5, 58].

У зв'язку з накопиченням даних про патогенез НАЖХП, що не вкладаються в класичну теорію «подвійного удару», пропонуються й інші моделі патогенезу. Так, у теорії «множинних ударів» основна увага приділяється одночасному впливу на організм таких факторів як інсулінорезистентність, гормони жирової тканини, особливості харчування, кишкова мікробіота, генетика та епігенетика. Відповідно до цієї теорії, простий стеатоз та стеатогепатит можуть бути не послідовними стадіями в патогенезі НАЖХП, а самостійними хворобами зі своїми механізмами виникнення та розвитку [46].

На сьогодні намагаються встановити відмінності в патогенезі НАЖХП між пацієнтами з ожирінням та нормальною масою тіла. Зазначається, що співвідношення діацил-, триацилгліцеролів та насиченого сфінгом'єліну значно відрізняються в цих групах хворих, а також залежать від наявності чи відсутності запалення в печінці. Такі зміни в метаболізмі ліпідів можуть відображати відмінності в механізмах ушкодження гепатоцитів, показуючи неоднорідність метаболічних уражень печінки [97]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що порушення складу кишкової мікробіоти сприяє зміні всмоктування ліпідів у кишківнику та підвищенню їх включення в гепатоцити. Однією з особливостей кишкової мікробіоти при ЦД та НАЖХП є зміна різноманітності мікроорганізмів, а також нестабільність її складу порівняно зі здоровими людьми [75].

Нові експериментальні та клінічні знахідки дають можливість кращого розуміння великої кількості факторів, які детермінують виникнення НАСГ, що, мабуть, є результатом поєднаної дії генетичних, соціальних, поведінкових факторів і факторів навколишнього середовища [185, 187]. Незважаючи на велику кількість даних, досі невідомо, чи відіграє кишкова мікробіота вирішальну роль в розвитку стеатозу печінки шляхом впливу на гомеостаз

глюкози та обмін ліпідів, а також в прогресуванні ушкоджень шляхом індукції та підтримання запального процесу в печінці [74, 130].

1.2. Сучасні уяви про кишкову мікробіоту, кишковий дисбіоз та СНБР

Кишківник людини є густонаселеною та гетерогенною мікробною системою, що складається, принаймні, з 10^{14} бактерій, вірусів та археїв, що належать до більш ніж 1000 видів. Підраховано, що кількість мікробних клітин у просвіті кишківника в 10 разів вища, ніж кількість еукаріотичних клітин організму, також вони містять у 150 разів більше генів, ніж наш власний геном [36]. Кишкова мікрофлора кількісно та якісно відрізняється в кожному шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і залежить від багатьох факторів.

У кишківнику дорослої людини понад 98% мікроорганізмів належать до чотирьох філотипів. Це *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* та *Proteobacteria*. Крім цих основних філотипів, у невеликій кількості виявляються представники *Verrucomicrobia* та *Fusobacteria*. В Україні склад кишкової мікробіоти подібний до розвинених країн і представлений переважно *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, загальна кількість яких досягає $\frac{3}{4}$ усіх мікроорганізмів. Насамперед склад кишкової мікробіоти залежить від характеру харчування, надходження ззовні патогенних мікроорганізмів та антибіотиків, стану імунної системи організму господаря та епітеліального кишкового бар'єру [13].

За останніми даними, описано три «ентеротипи» кишкової мікробіоти в дорослих [31]. Ці три різні «ентеротипи» пов'язані з домінуванням *Prevotella*, *Ruminococcus* та *Bacteroides* відповідно. У людей, які дотримуються «західного» типу харчування з більшою кількістю тваринних жирів та рафінованих вуглеводів, переважають *Bacteroidetes*, у вегетаріанців – *Prevotella*, а в людей із захворюванням (особливо запальних)

кишківника – *Ruminococcus*. Склад мікробіоти, досягнувши одного разу (в результаті зміни фізіології перетравлювання їжі та дієти) стану, притаманного дорослим, залишається таким до самої старості [203]. При зміні характеру харчування, прийомі антибіотиків або при кишкових інфекціях відбувається короткочасна зміна складу мікробіоти, яка повертається до початкового стану незабаром після припинення такого впливу [87].

Кишкова мікробіота здійснює функції, необхідні для підтримання здоров'я організму хазяїна, в тому числі обробку їжі, перетравлення комплексу неперетравлених полісахаридів і синтез вітамінів. Більш того, вона секретує значну кількість біоактивних метаболітів, дія яких варіюється від інгібування різних патогенів до впливу на метаболізм токсичних складових і зміну метаболізму хазяїна [66]. Порушення мікробіоти впливають на багато захворювань, перелік яких постійно збільшується. До цього переліку входять: некротизуючий ентероколіт у дітей, ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, синдром подразненого кишківника, запальні захворювання кишківника в дорослих та ін. [4]. Проте нам ще мало відомо про характер фізіологічного впливу кишкової мікробіоти на здоров'я хазяїна, у зв'язку з чим сьогодні цю область характеризують як «одну з найбільш перспективних у медицині» [144].

Удосконалення молекулярних технологій, що базуються на секвенуванні розходжень малої субодиниці рибосомальної РНК (16S rRNA) бактерій, на сьогодні дозволяють повністю ідентифікувати склад нормальної мікробіоти, починаючи від немовлят і закінчуючи літнім віком [31, 203].

Такій великій екосистемі притаманні різноманітні фізіологічні й патологічні взаємозв'язки з хазяїном, до яких відносять регуляцію слизового / системного імунітету, метаболічних і трофічних функцій [203]. Слизова оболонка є масштабною межею між навколишнім середовищем та організмом людини, і на цьому рівні здійснюється комплексний діалог між господарем і кишковими бактеріями. Кишкова мікрофлора сприяє

дозріванню імунної системи, одночасному розвитку захисних функцій та імунної толерантності, підтримує кишковий гомеостаз.

Комплексна взаємодія між бактеріями та поверхнею слизової оболонки необхідна не тільки для дозрівання імунної системи, але й для адекватної трофіки та забезпечення цілісності кишкового бар'єру. Мікробіота бере участь в абсорбції деяких нутрієнтів шляхом їх ферментації, і це є єдино можливим шляхом їх засвоєння. Ферментація вуглеводів призводить до створення коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), що покриває частину енергетичних потреб організму (приблизно 5%–15%) та впливає на диференціацію та проліферацію клітин слизової, всмоктування заліза й вітамінів. Кишкова мікробіота також бере участь у метаболізмі пептидів. Протеолітична ферментація призводить до створення поліфенолів з протизапальними ефектами, а анаеробний метаболізм – до формування потенційно токсичних субстанцій, таких як аміак, аміни, фенол та індол. Мікробіота сама по собі є невід'ємною частиною «кишкового бар'єру», оскільки вона інгібує приживлення та ріст патогенної флори шляхом конкурентної боротьби за нутрієнти, продукції антимікробних субстанцій та зменшення вільної поверхні для закріплення ентероінвазивних бактерій [37].

Синдром надлишкового бактеріального росту. Під цим синдромом розуміють *обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки більше ніж 10^3 КУО/мл кишкового вмісту за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, що надходить з верхніх відділів ШКТ, або внаслідок ретроградної транслокації умовно-патогенної мікробіоти товстої кишки* [14, 149]. Синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) розвивається через суворо визначені причини, серед яких головне місце посідають вікові особливості, ендокринні та метаболічні розлади, синдром подразненої кишки (СПК), тривале приймання інгібіторів протонної помпи (ІПП), захворювання тонкої кишки, особливо ті, що супроводжуються її гіпомоторикою, дисфункція внутрішніх органів, порушення імунітету [149, 171].

СНБР має суттєве клінічне значення, оскільки надмірна контамінація тонкої кишки, зокрема фекальною мікрофлорою, викликає тісно пов'язані місцеві й системні патологічні процеси. Надмірна кількість умовно-патогенної бактеріальної флори в тонкій кишці місцево викликає порушення бар'єрної функції та пошкодження її слизової оболонки, запальні зміни, інактивацію травних ферментів, бактеріальний гідроліз білків з утворенням аміаку й кетонових кислот, окислення жирних кислот і декон'югацію жовчних кислот, утворення з вуглеводів коротколанцюгових жирних кислот, що поряд зі збереженням гіперосмолярності хімусу знижує всмоктування води, електролітів, білка та жиру [149, 171].

Золотим стандартом верифікації СНБР традиційно вважається аспірація кишкового вмісту з проксимальних відділів тонкої кишки з подальшим культивуванням та оцінкою кількості мікробних тіл в 1 мл аспірату. Проте в практичній гастроентерології такий метод через технічні складності й погану відтворюваність результатів застосовується вкрай рідко. Окрім того, останнім часом інформативність культивування аспірату порожньої кишки поставлена під сумнів, оскільки норма концентрації бактерій (не більше ніж 10^3 КУО/мл) була встановлена з використанням зразків, отриманих після хірургічних втручань [149, 171].

Тому для практичної діагностики СНБР вже давно використовують водневий дихальний тест з глюкозою або лактулозою, який неінвазивним шляхом дозволяє опосередковано визначити кількість водень-та метан-продукуючих бактерій, що містяться в просвіті кишківника. Концепція водневого дихального тесту заснована на тому, що бактерії кишківника ферментують введений тестовий цукор (лактuloзу або глюкозу) з утворенням водню, який швидко дифундує в кров, виділяється при диханні та може бути підрахований за допомогою газоаналізатора. За наявності СНБР тривалість ферментації змінюється і відповідні показники підвищуються [160, 171].

Добре відомо, що якісні та/або кількісні зміни кишкової мікробіоти відіграють важливу роль у виникненні гастроінтестинальних і системних

захворювань, таких як НАЖХП та алкогольна хвороба печінки (АХП), запальні хвороби кишківника, рак ободової кишки, синдром надлишкового бактеріального росту, синдром подразненого кишківника та інше [87, 112].

1.3. Можливі механізми взаємовідносин між НАЖХП, кишковим дисбіозом та СНБР

Порушення кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти може призвести до виникнення та прогресування різних захворювань, серед яких значне місце посідають хвороби печінки. Дослідження останніх років свідчать про те, що дисбіотичні зміни з боку кишкової мікробіоти сприяють виникненню НАЖХП/НАСГ [106].

На сьогодні встановлено важливе значення змін кишкової мікробіоти в патогенезі ЦД2, ожиріння та інших метаболічно-асоційованих захворювань шляхом активації системного й локального запалення [186]. Як зазначалося вище, діабет та ожиріння також супроводжуються розвитком НАЖХП. Тому в нещодавно опублікованому огляді Aron-Wisnewsky J. та співавт. зазначається, що у хворих з жировою хворобою печінки виявляють зміни кишкової мікрофлори, притаманні як ЦД2, так і характерні для НАЖХП [30]. Серед спільних для цих метаболічних захворювань відзначаються зниження вмісту лактобактерій та різноспрямовані зміни кількості *Roseburia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, а також збільшення *E. coli*. Характерним для НАЖХП є збільшення вмісту *P. acnes* та зниження

Порівняно зі здоровими, у хворих на НАЖХП збільшується кількість таких представників: філи *Proteobacteria*, сімейств *Enterobacteriaceae* і родів у співвідношенні цих мікроорганізмів та різноспрямовані зміни, отримані

різними дослідниками. У пацієнтів з НАСГ на рівні родів мікроорганізмів виявлено деякі відмінності. Так, у них збільшено кількість лише представників та зменшено *Faecalibacterium*, *Coprococcus*, *Anaerosporebacter*.

Набагато менше вивчені зміни кишкової мікробіоти за такого результату НАЖХП як фіброз печінки. Для таких пацієнтів характерне зниження кількості грам-негативної (філа *Fusobacteria*) та збільшення грам-позитивної флори (філа *Firmicutes*). Також при фіброзі печінки виявлено збільшення кількості таких мікроорганізмів як *Bacteroides vulgatus* та *E. coli*, причому подібні зміни мікрофлори також характерні для хворих з інсулінорезистентністю, ЦД2 та ожирінням. Автори огляду вказують на необхідність подальших досліджень кишкової мікробіоти при НАЖХП у різних географічних регіонах і в генетично різних групах населення [30]. У вітчизняній популяції вивчалися зміни кишкової мікробіоти при НАЖХП. У хворих на НАЖХП встановлено зміни кишкового мікробіоценозу у вигляді зменшення кількості *Lactobacillus spp.*, підвищення вмісту *Enterobacter* бактеріальної маси. У процесі наростання ступеня жирової інфільтрації гепатоцитів спостерігається збільшення бактеріальної маси завдяки підвищенню кількості бактерій із групи *Bacteroides fragilis* та пулу *Enterobacter* призводить до пошкодження печінки?

Внесок кишкової мікробіоти у хвороби печінки виходить за межі простої транслокації бактеріальних продуктів через порушений кишковий бар'єр. Однаково важливими в патогенезі захворювань печінки є також деякі зовнішні фактори («західна» дієта, алкоголь) та мікробні метаболіти, що продукуються дисбіотичним кишковим середовищем, та фактори хазяїна. Нижче детальніше розглянуто, як поєднання цих факторів сприяє захворюванням печінки.

Кишкова мікробіота та стеатоз печінки. Кишкова мікробіота в людей з ожирінням здатна розщеплювати неперетравлювані полісахариди з продукцією моносахаридів та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК),

в тому числі пропіонат, який є субстратом для печінкового глюконеогенезу, та ацетат, який є попередником ліпогенезу в печінці та адипоцитах. КЛЖК можуть також виконувати роль сигнальних молекул у кишківнику. Пропіонат та ацетат є лігандами G протеїн-сполучених рецепторів (GPCR) – Gpr41 та Gpr43, які переважно експресуються клітинами кишкового епітелію. Після активації GPCR пропіонат та ацетат індукують вивільнення пептиду YY (PYY), який є ентероендокринним гормоном, що регулює продукцію та вивільнення травних ферментів, а також швидкість кишкового пасажу, модулюючи кількість засвоєваних калорій [133]. У пацієнтів із НАЖХП виявлено високі рівні лептину та їх позитивну кореляцію з тяжкістю стеатозу, запальними процесами окремих ділянок і ступенем фіброзу [156].

Моносахариди, які є продуктами мікробної ферментації, після всмоктування й транспорту через порталну систему в печінку активують печінковий білок, що зв'язує вуглевод-чутливий елемент (ChREBP), який збільшує транскрипцію кількох протеїнів, що беруть участь у печінковому ліпогенезі, в такий спосіб вносячи вклад у розвиток жирового переродження печінки. Також кишкова мікрофлора зменшує експресію індукованого голодуванням жирового фактора (ІГЖФ), який є інгібитором циркулюючої ліпопротеїнліпази (ЛПЛ). Це призводить до високої активності ЛПЛ з підвищеним вивільненням жирних кислот із ліпопротеїнів (циркулюючі хіломікрони та ЛПДНЦ) та накопичення ліпідів в адипоцитах і печінці. Низькі рівні ІГЖФ також призводять до зменшення активності мітохондріального окислення жирних кислот, що сприяє подальшому жировому переродженню печінки [133, 148].

Кишкова мікрофлора також, очевидно, має здатність інгібувати аденозинмонофосфат-активуючу протеїнкіназу (АМАПК) – ензим, що міститься в печінці та м'язах і відіграє ключову роль в активації бета-окислення жирних кислот та інгібуванні синтезу жирних кислот. Фенотип стерильних мишей, що перебувають на «західній дієті», асоціюється з високими рівнями фосфорильованої (активованої) АМАПК у скелетних

м'язях і печінці, високими рівнями її субстратів, залучених для окислення жирних кислот (у тому числі карнітин-пальмітоїлтрансфераза 1), зниженим рівнем запасу глікогену та зростанням інсуліночутливості печінки. Жирова інфільтрація печінки може сприяти підтримці запалення в печінці та клітковому апоптозу. Жирні кислоти активують c-Jun N-кінцеву-кіназу (JNK) та ІкВ-кіназу (ІКК), які підтримують ліпогенез, запалення й інсулінорезистентність печінки. Жирове заміщення в гепатоцитах також включає експресію печінкою Fas и Fas-лігандів, які включаються в процеси апоптозу та поряд з апоптозом, індукованим JNK-каскадом, відповідальні за «ліпотоксичність». Кліренс апоптичних клітин потребує участі зірчастих клітин печінки та клітин Купфера, що призводить до зростання оксидативного стресу та вивільнення додаткових запальних цитокинів [137]. Жирове заміщення печінки також підвищує її чутливість до ЛПС шляхом підвищення екскреції TLR4, TLR2 и CD14, що сприяє подальшому запальному процесу в печінці.

Визначено кілька механізмів, за допомогою яких кишкова мікробіота відіграє роль у патогенезі НАЖХП/НАСГ. Зокрема, доволі добре вивчена роль мікробіоти та її взаємодія з дієтою в патогенезі ожиріння [170]. Було показано, що грам-негативні анаероби, такі як *Bacteriodes thetaiotamicron*, здатні розщеплювати більшість глікозидних зв'язків, викликати деградацію полісахаридів рослин і в такий спосіб давати організму хазяїна 10%–15% від його потреби в енергії. Мікробіота людей з ожирінням так само, як і мікробіота сліпої кишки *ob/ob* мишей, ефективніше видобуває енергію з харчування та продукує коротколанцюгові жирні кислоти [180]. До того ж мікробіота стимулює продукцію тригліцеридів у печінці через пригнічення інгібітора ліпопротеїнліпази (ЛПЛ) та індукованого голодуванням адипозного фактора (Fiaf), призводячи в такий спосіб до продовження експресії ЛПЛ, яка для печінки є ключовим регулятором вивільнення жирних кислот із тригліцеридів [220]. Мікробіота кишківника також модулює системний метаболізм ліпідів через модифікацію метаболізму жовчних кислот, прямого

впливу на емульсифікуючу та абсорбтивну функцію жовчних кислот і непрямим шляхом впливає на накопичення жирних кислот у печінці. Мікробіота залучена і до розвитку інсулінорезистентності, фундаментального порушення при метаболічному синдромі завдяки своїй дії на енергетичний баланс, метаболізм глюкози та стан низькорівневого запалення, що асоціюється з ожирінням та пов'язаними з ним метаболічними захворюваннями [195]. Вплив на метаболізм холіну, а також активацію прозапальних цитокинів (наприклад, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α)), є важливим фактором не лише для розвитку НАЖХП, а й для її прогресії в НАСГ. Останні дослідження, проведені на експериментальних моделях, показують, що дефект інфламасом та супутні дисбіотичні зміни призводять до накопичення бактеріальних продуктів у портальному кровотоці та викликають прогресію НАЖХП у НАСГ [86, 180].

Інфламасоми – це мультипротеїнові цитоплазматичні комплекси, які є регуляторами запалення. Такі комплекси активуються в присутності патоген-асоційованих молекулярних патернів (ПАМП) та дистрес-асоційованих молекулярних патернів (ДАМП), що спричиняє продукцію запальних цитокинів, таких як інтерлейкіни 1 та 18 (ІЛ1 і ІЛ18), та активних форм кисню (АФК). Інфламасомні комплекси складаються з кількох Nod-подібних рецепторів та P_YHN (пурин і HN-вмісних) протеїнів, таких як NLRP1, NLRP3, NLRC4 і AIM2. Залучення інфламасом у запальний синдром та НАЖХП було припущено в кількох дослідженнях останніх років, але наразі остаточні відомості відсутні, до того ж деякі дослідження є доволі суперечливими. Активація інфламасом асоціюється з виникненням НАСГ, але не з простим стеатозом у мишей з дефіцитом лептину або мишей, що перебувають на дієті з підвищеним вмістом жирів, в той час як дефіцит ІЛ-1 пов'язаний з меншим ураженням печінки, розвитком стеатозу та фіброзу в експериментально-індукованому НАСГ [86]. Активація інфламасом у різноманітних видах клітин сприяє різним аспектам розвитку стеатогепатиту. Фактично ІЛ1 α печінкової більше, ніж кістковомозкової,

сприяє розвитку НАСГ, що було продемонстровано в мишей з його селективним дефіцитом [148]. Печінковий стеатоз також менш виражений у NLRP3 KO-мишей, що перебувають на довгостроковій дієті з підвищеним вмістом жирів. Ненао-Меїа et al. дослідили модуляцію кишкової мікрофлори протеїнами інфламасом та її кореляцію з прогресуванням НАЖХП/НАСГ в експериментальній моделі печінкового стеатозу [148]. Миші, дефектні за RYCARD-протеїном та геном каспази 1, що є частиною інфламасомного комплексу, показали значне загострення НАСГ із більш високими значеннями АлАт и АсАТ у сироватці, що посилює стеатоз та інфільтрацію печінки імунними клітинами. Миші з дефіцитом ІЛ-8 також продемонстрували значне загострення НАСГ порівняно з мишами дикого типу, у той час як відсутність рецепторів до ІЛ-1 не призвело до підвищення тяжкості НАСГ у мишей, які перебували на метіонін-холін-дефіцитній дієті (МХДД). Інфламасоми виступають у ролі регулятора складу мікрофлори ободової кишки: у NLRP6 та NLRP3-дефіцитних мишей формується трансмісивна колітогенна кишкова мікрофлора з підвищеним вмістом *Prevotella* (що належать до *Bacteroidetes*) та зменшенням *Lactobacillus* із роду *Firmicutes*. Ця змінена мікрофлора асоційована з підвищеною активністю НАСГ у таких експериментальних умовах і потребує активації TLR4 та TLR9. Індуковані інфламасомами зміни мікробіоти впливають не лише на печінкове запалення, але й на системні прояви метаболічного синдрому; ці зміни частково можуть передаватися представникам мишей дикого типу. Вчені припускають ієрархічну дію різних компонентів системи інфламасом у різних метаболічних шляхах, що пояснює очевидну невідповідність між експериментальними даними. Тому вкрай необхідні подальші дослідження для визначення повної ролі системи інфламасом у патогенезі та прогресуванні НАЖХП/НАСГ [86].

Синдром надлишкового бактеріального росту та НАЖХП. СНБР є однією з найбільш вивчених можливих причин, завдяки яким мікробіота впливає на печінку. В. Ноєферт уперше описав зв'язок хронічних захворювань печінки та змін мікробіоти кишківника ще 80 років тому [158].

Відтоді підвищена частота СНБР у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, його кореляція зі ступенем їх тяжкості, мінімальною та латентною печінковою енцефалопатією (ПЕ), а також підвищеним ризиком спонтанного бактеріального перитоніту (СБП) була неодноразово доведена в численних дослідженнях [35]. На сьогодні показано, що при розвитку СНБР відзначається збільшення кишкової проникності, ендотоксинемії, активації системної запальної відповіді, що супроводжується виділенням низки прозапальних цитокінів, що підвищує інсулінорезистентність. Усі ці фактори є патогенетичними ланками формування стеатозу, фіброзу, а надалі цирозу й ГЦК [35, 196]. Ці зміни призводять до порушень, які пов'язують кишкову моторику, стаз, підвищену кишкову проникність і транслокацію бактерій та ендотоксинів із розвитком та прогресуванням захворювань печінки та їх ускладнень [35].

Підвищена кишкова проникність. Підвищена кишкова проникність пов'язана як з алкогольною хворобою печінки, так і з НАЖХП. Дослідження *in vivo* та *in vitro* наштотвхують на думку про роль кишкової проникності та надлишкового бактеріального росту у виникненні та прогресуванні НАЖХП. Була продемонстрована кореляція між «протікаючим кишківником» (leaky gut), СНБР у тонкій кишці та стеатозом печінки у людей [35, 76]. У цьому дослідженні в групі хворих на НАЖХП була виявлена підвищена кишкова проникність, що корелювало з важкістю жирового переродження печінки. Пацієнти з НАЖХП також продемонстрували високу частоту СНБР [196].

Бактерії-коменсали та пробіотики, вочевидь, сприяють підтримці цілісності кишкового бар'єра як у фізіологічних, так і в патологічних умовах. При інтрадуоденальному введенні *Lactobacillus plantarum* MB452 здоровим добровольцям підвищується експресія зонуліну поблизу щільних контактів у слизовій кишечника. Показано важливе значення кишкової мікробіоти в підтримці нормальної кишкової проникності та можливість корекції цього показника у хворих на НАЖБП шляхом використання пробіотиків [132].

Кишкова мікробіота та прогресування ушкодження печінки при НАЖХП. Молекулярні підходи, крім вивчення фізіології, використовувались і для вивчення мікробіоти при захворюваннях печінки.

Ключовою подією в прогресуванні пошкодження печінки є розвиток фіброзу, який обумовлений переважно активацією зірчастих клітин. Інсулінорезистентність також пов'язана з виникненням фіброзу [133]. *In vitro* інсулін здатен збільшувати відкладення колагену зірчастими клітинами, проліферація яких так само індукується інсулінорезистентністю та інсуліноподібним фактором росту 1 (ІФР-1). Зірчасті клітини печінки також активуються кінцевими продуктами глікування, продукція яких збільшується при гіперглікемії, та остеопонтином шляхом Hedgehog [28]. Інсулінорезистентність в тому числі корелює зі ступенем фіброзу при стеатозі печінки *in vivo* незалежно від його етіології [133].

Запалення та оксидативний стрес пов'язані з прогресуванням ушкодження печінки при НАЖХП і можуть вважатися частиною «другого удару» [46]. Мітохондрії також можуть бути причетні до прогресування ушкодження. Мітохондріальні аномалії часто виявляються в пацієнтів із НАЖХП, що пов'язано з порушенням транспортом електронів ферментними ланцюгами, оксидативним стресом, продукцією АФК, перекисним окисленням ліпідів та пошкодженням мембран. Експресія цитохрому P450 2E1 (CYP2E1) при НАЖХП посилена, що пов'язано зі зростаючою кількістю його субстратів, таких як жирні кислоти й кетони. CYP2E1 сприяє підвищенню рівнів радикалів кисню, та при перевищенні ємності кліткової антиоксидантної системи виникає оксидативний стрес [1, 2, 137].

Окислювальний стрес та перекисне окислення ліпідів є одними з причин апоптозу гепатоцитів, який відіграє ключову роль у розвитку фіброзу [183]. Утилізація апоптозних клітин передбачає активацію клітин Купфера та зірчастих клітин з підвищенням синтезу TNF α , хемокінів та профіброгенних факторів, таких як фактор росту пухлини-бета TGF β та ІЛ13. Фіброзне заміщення не є статичним процесом. Прогресування фіброзу

детерміновано нездатністю до руйнування компонентів екстрацелюлярного матриксу. Тканинний інгібітор металопротеїнази 1 (ТІМП1) інгібує матричну металопротеїназу 1 (ММП1), яка здатна до руйнування компонентів екстрацелюлярного матриксу. Лептин підвищує рівні ТІМП1, сприяючи цим розвитку фіброзу [12, 130].

Взаємодія ЛПС/ТІР4 при фіброзі печінки відіграє провідну роль. Зірчасті клітини активуються у відповідь на пошкодження печінки, виступаючи в ролі міофібробласт-подібних клітин, що підтримує фіброгенну відповідь у печінці. Зірчасті клітини експресують TLR4 та TLR9, які здатні пов'язувати кишкові ЛПС, тоді як клітини Купфера експресують лише TLR4. Seki et al показали, що саме функціонуючі зірчасті клітини, а не клітини Купфера, необхідні для розвитку фіброгенної реакції, що означає другорядну роль останніх у виникненні фіброзу. ЛПС пригнічує експресію кісткового морфогенетичного білка та активін-мембранопов'язаного інгібітора (КАМПІ), який відіграє роль трансмембранного ФРП-бета-подібного псевдорецептора з функцією інгібування. TGF β є доволі відомим фіброгенним цитокіном, тому пригнічення КАМПІ призводить до розширення TGF β -опосередкованого фіброгенезу [131].

Експериментальна модель НАЖХП при метіонін-холін-дефіцитній дієті (МХДД) базується на появі доказів впливу холіну на виникнення НАЖХП та її прогресування в НАСГ, цироз і гепатоцелюлярну карциному. Холін є есенціальною поживною речовиною, яка впливає на метаболізм ліпідів, біосинтез молекул, для яких необхідний S-аденозилметіонін, активацію ядерних рецепторів, ентерогепатичну циркуляцію жовчних солей і холестеролу, функцію мітохондрій і текучість плазматичних мембран. У печінці холін надзвичайно важливий для формування фосфатидилхоліну, який секретується у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Хоча холін може бути створений ендогенним фосфатидилетаноламін-N-метилтрансферазним (ФЕМТ) шляхом, харчовий холін є життєво необхідним. Дефіцит холіну спостерігається в осіб з ФЕМТ-поліморфізмом та пов'язаний

із НАЖХП та ураженням печінки. Холін-індукована НАЖХП у людей підтримується базальним рівнем дефектного холіну, ліпідним та амінокислотним метаболізмом, які виявлені в метаболомних дослідженнях. Такі профілі дозволяють ідентифікувати осіб, які схильні до розвитку НАЖХП у разі недостатнього надходження холіну. Холін життєво важливий для мітохондріального функціонування, його дефіцит порушує клітинні біоенергетичні процеси зі зменшенням потенціалу мітохондріальної мембрани та зниженням активності дихального ланцюга, що призводить до оксидативного стресу [51]. Холін також впливає на системні метаболічні аспекти НАЖХП. ФЕМТ-дефіцитні миші захищені від ожиріння, перебуваючи на дієті з високим вмістом жирів, водночас у мишей з ожирінням та дефіцитом рецепторів до лептину експресія ФЕМТ підвищена і стеатоз печінки зменшується, якщо такий ген інактивований [133]. Кишкова мікрофлора впливає на ентерогепатичну циркуляцію жовчі, холестеролу та фосфоліпідів, які також перебувають під впливом холіну. Як було зазначено вище, склад кишкової мікрофлори залежить від дієти, тому не дивно, що в разі недостатнього надходження холіну мікробіота може відігравати ключову роль у розвитку НАЖХП. *Gammaproteobacteria* та *Erysipelotrichi* кишкової мікробіоти пов'язані зі змінами вмісту жиру в печінці при дефіциті холіну. Модель, яка враховує рівні таких бактерій, кількість жиру в печінці та мононуклеотидний поліморфізм ФЕМТ, була розроблена для чіткого визначення пацієнтів, які мають ризик розвитку НАЖХП при дієті з недостатнім надходженням холіну [180]. В експериментальних моделях дефіцит холіну асоціювався не лише з жировою дистрофією печінки, але й з прогресуванням фіброзу, цирозу та ГЦК. Дефіцит холіну викликає оксидативний стрес і пошкодження ДНК, що може призвести до загибелі гепатоцитів з подальшим розвитком запалення та прогресуванням ушкоджень.

1.4. Лікування НАЖХП при ЦД2

Метою лікування НАЖХП є пригнічення активності стеатогепатиту, уповільнення прогресування захворювання, запобігання розвитку ускладнень та в перспективі зворотний розвиток фіброзу [17, 42]. Насамперед лікування таких пацієнтів передбачає зміну способу життя, відмову від алкоголю та корекцію дієти. У хворих із надмірною масою тіла / ожирінням рекомендовані регулярні фізичні навантаження та гіпокалорійна дієта середземноморського типу [11, 115, 151]. Показано, що нормалізація маси тіла (або хоча б зниження на 5%–7%) дозволяє зменшити вміст тригліцеридів у печінці, уповільнити / зупинити прогресування процесу та зменшити вираженість фіброзу. До того ж таке зниження маси тіла зменшує інсулінорезистентність, покращує глікемічний контроль та сприяє нормалізації ліпідного спектра крові [157]. При недостатній ефективності зміни способу життя та дієти вдаються до бариатричної хірургії [153].

Медикаментозне лікування хворих на НАЖХП на тлі ЦД2 передбачає застосування цукрознижувальних препаратів, які сприятливо або хоча б нейтрально впливають на НАЖХП, а також деяких нових лікарських засобів, що позитивно впливають на накопичення тригліцеридів у печінці та уповільнюють прогресування процесу. Водночас використання цих препаратів лімітується потенційно несприятливим впливом на перебіг діабету [42, 159].

Серед цукрознижувальних препаратів доведено позитивний вплив на перебіг НАЖХП тiazолідиндіонів, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1 RA), інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4i) та інгібіторів глюкозо-натрієвого котранспортеру. Проте один з найбільш широко застосовуваних для лікування ЦД2 препарат метформін на перебіг НАЖХП достовірно не впливає [34, 42, 157, 159]. Обов'язковим при ЦД2 є й застосування ліпідзнижувальних препаратів, насамперед статинів та езетимібу, які водночас позитивно впливають на перебіг НАЖХП і попереджають судинні ускладнення [34].

Одним із перших доступних у нашій країні препаратів з доведеною ефективністю в лікуванні як НАЖХП, так і ЦД2, є піоглітазон – активатор peroxisome activator-proliferator receptor- γ (PPAR- γ). У рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) піоглітазон зменшував вираженість стеатозу та запалення, уповільнюючи прогресування фіброзу, а в одному з досліджень він навіть зменшував ступінь фіброзу [34]. Агоніст GLP-1 RA ліраглутид у РКД показав, що не тільки сприятливо впливає на глікемію та інсулінорезистентність, але й зменшує вираженість стеатозу, гальмуючи прогресування фіброзу. Проте позитивний вплив цього препарату на перебіг НАЖХП, вірогідно, зумовлений зниженням маси тіла [29]. Представники групи інгібіторів натрій-глюкозного котранспортеру-2 (sodium / glucose cotransporter 2 (SGLT2)) канагліфлозин та дапагліфлозин зменшують балонну дистрофію та фіброз у хворих на НАЖХП [23].

Окрім згаданих цукрознижувальних препаратів, ще деякі лікарські засоби показали свою ефективність у лікуванні НАЖХП. Першим серед них був добре відомий антиоксидант вітамін Е. На сьогодні до перспективних груп препаратів відносять модулятори рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (пемафібрат, елафібранор), що впливають на фарнесоїд Х рецептори (обетіхолева кислота), інгібітори ацетил-КоА-карбоксилази (АСС)-арамхол та аналоги фактору росту фібробластів 21. Також перспективне використання препаратів, які впливають на апоптоз, антифібротичних і таких, що впливають на кишкову мікробіоту [182].

Перспективним напрямом у лікуванні НАЖХП є корекція кишкової мікрофлори. Добре відомий сприятливий вплив антибіотика рифаксиміну, що не всмоктується, на перебіг СНБР, проте при НАЖХП цей препарат тільки почав вивчатися і, за попередніми даними, має позитивний ефект [20, 35]. Ще один перспективний напрям у корекції мікробіоти та лікуванні НАЖХП – застосування пробіотиків. У вітчизняному РКД показано, що мультипробіотик здатен зменшувати накопичення жиру в печінці та нормалізувати активність печінкових ферментів [109]. В огляді, присвяченому вивченню ролі

пробіотиків у лікуванні НАЖХП, підкреслюється, що сьогодні недостатньо досліджене місце цієї групи препаратів. Авторами наголошується, що потрібне поглиблене вивчення впливу окремих штамів та мультипрепаратів на перебіг не лише НАЖХП, але й таких захворювань ЦД та ожиріння, на тлі яких розвинулося ураження печінки [132]. Ще одним перспективним методом впливу на фекальну мікробіоту є трансплантація фекальної мікробіоти, проте зараз дослідження її ролі в лікуванні НАЖХП тільки починаються [218].

На основі вивченої нами літератури можна зробити висновки, що НАЖХП у хворих на ЦД2 доволі поширена і призводить до зниження не лише якості, але й тривалості життя. НАЖХП – це захворювання зі складним патогенезом, одним із механізмів якого є зміна складу кишкової мікробіоти. На сьогодні погано вивчені варіанти зміни кишкової мікрофлори залежно від стадії НАЖХП у людей різних національностей при різноманітних фонових захворюваннях (у т. ч. ЦД2) і з різною масою тіла. Не визначено тактику впливу на кишкову мікрофлору на різних стадіях НАЖХП залежно від складу кишкової мікробіоти.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на кафедрі терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Дослідження схвалено комітетом з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, за висновком якого мета та завдання дисертації науково обґрунтовані, використані дослідження мають достатній рівень безпеки, теоретичні висновки та практичні рекомендації не несуть безпосереднього ризику для здоров'я пацієнтів, не порушують прав хворих і морально-етичних норм, не супроводжуються приниженням людської гідності або дискримінацією. Усіх пацієнтів було поінформовано про мету й завдання дослідження, а також можливість будь-коли вийти з дослідження. Згода хворих на участь у дослідженні була підтверджена шляхом підписання відповідного документа.

2.1. Загальна клінічна характеристика хворих

Під нашим спостереженням перебувало 122 пацієнти (70 чоловіків і 52 жінки) віком від 19 до 75 років. В основній групі – 61 хворий (35 чоловіків і 26 жінок) із поєднанням НАЖХП та ЦД2; у першій групі порівняння був 31 пацієнт (19 чоловіків і 12 жінок) з НАЖП без діабету, а в другій – 30 пацієнтів (16 чоловіків і 14 жінок) з ЦД2 без жирової хвороби печінки.

Контрольну групу становили 30 практично здорових добровольців (16 чоловіків і 14 жінок віком 18–59 років), що не мали скарг із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), у яких при комплексному обстеженні були виключені НАЖХП та ЦД. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік вище 18 років, згода на участь у дослідженні, наявність у хворого ЦД2 або НАЖХП,

а в основній групі їх поєднання. Усі обстежені, що були включені в дослідження, не зловживали алкоголем (споживання < 21 алкогольних ОД/тиждень для чоловіків, < 14 алкогольних ОД/тиждень для жінок) протягом останнього року. У дослідження не включали хворих із гепатитами вірусної, алкогольної, аутоімунної та медикаментозної етіології, цирозом печінки, хворобами накопичення, ураженнями печінки внаслідок серцево-судинних захворювань, вторинними формами ожиріння.

Усім хворим проводилось комплексне клініко-біохімічне та ультразвукове обстеження, антропометричне обстеження з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) та індексу НОМА-ІР (Homeostatic Model Assessment) за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) x концентрація інсуліну в крові натще (мк Од/л)/22,5.

Діагноз НАЖХП ставили на підставі наявності в обстежених ЦД2, (а в першій групі порівняння – наявності ожиріння та/або дисліпідемії); виключення алкогольної хвороби печінки, вірусних гепатитів / цирозів, аутоімунних захворювань печінки та хвороб накопичення; сонографічних ознак стеатозу та ступеня його вираженості (при стеатометрії); біохімічних ознак стеатогепатиту (підвищення активності АлАт та інших печінкових ферментів).

Діагноз простого стеатозу ставили на підставі характерних даних мультимодального ультразвукового дослідження печінки зі стеатометрією та еластографією (ультразвуковий сканер Soneus P7 Ultrasign) за наявності у хворого надлишкової маси тіла та/або ожиріння, ЦД2 або дисліпідемії. Діагноз НАСГ ставили при додатковому збільшенні розмірів печінки та підвищенні рівня АлАт вище нормальних показників. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз ЦД2 ставився на підставі загальноприйнятих діагностичних критеріїв: глікемія натще $\geq 7,0$ ммоль/л та/або глікемія на 120 хв при пероральному глюкозотолерантному тесті (ПГТТ) $\geq 11,1$ ммоль/л, та/або глікемія при випадковому визначенні $\geq 11,1$ ммоль/л за наявності типових

симптомів гіперглікемії, та/або глікозильований гемоглобін $HbA1c \geq 6,5\%$ [26].

Розподіл пацієнтів залежно від статі в групах обстежених представлено на рисунку 2.1.

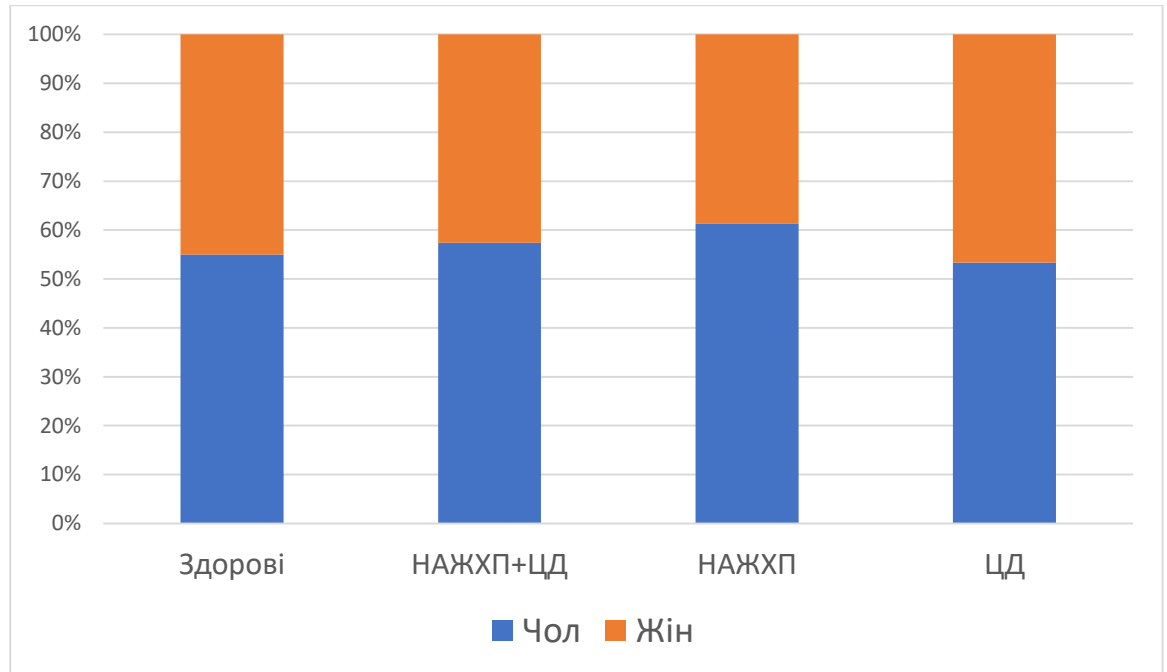


Рисунок 2.1. Розподіл обстежених здорових та хворих залежно від статі

Як видно з наведених даних, як у групі здорових, так і у всіх трьох групах хворих переважали чоловіки (55%, 57%, 61% і 53% відповідно). Відмінності між групами були недостовірними ($p > 0,05$).

Розподіл обстежених хворих залежно від клінічної маніфестації НАЖХП представлено на рисунку 2.2.

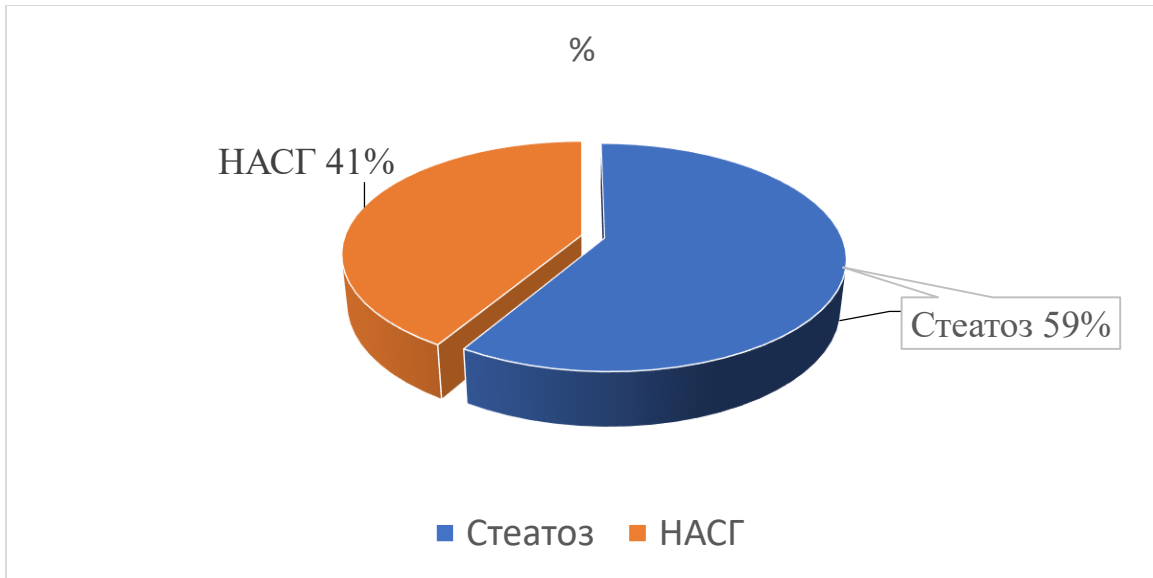


Рисунок 2.2. Розподіл обстежених хворих залежно від клінічної маніфестації НАЖХП

Серед хворих основної та першої групи порівняння було 54 особи з простим стеатозом та 38 з неалкогольним стеатогепатитом.

Розподіл пацієнтів залежно від віку в групах хворих представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих у групах обстежених залежно від віку

Група	Вік					
	До 20	20-30	30-40	40-50	50-60	60 і більше
НАЖХП+ЦД, n = 61	–	3	13	22	16	7
НАЖХП, n = 31	1	2	8	10	7	3
ЦД, n = 30	–	1	2	9	11	7
Усього, n = 122	1	6	23	41	34	17

Як видно з рисунка 2.1 і таблиці 2.1, більшу частку хворих склали пацієнти віком 30–60 років, частіше особи чоловічої статі. З огляду на представлені дані в дослідження було включено достатню кількість хворих.

2.2. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження

Клінічне обстеження включало ретельний збір анамнезу, деталізацію скарг, аналіз клінічних проявів хвороби, вимір антропометричних параметрів (зріст, маса тіла, окружність талії (ОТ), окружність стегна (ОС), визначення індексу маси тіла (ІМТ) = маса тіла (кг) / на квадрат зросту (м²), індексу ОТ/ОС).

Серед пацієнтів, що були включені в дослідження, окрім клініко-анамнестичних досліджень, проводились лабораторні дослідження: загальний розгорнутий аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ), біохімічний аналіз крові (загальний білок, білкові фракції, С-реактивний білок, білірубін, АлАт, АсАт, ЛФ, ГГТП, креатинін, сечовина тощо), ліпідограма (вміст загального холестерину, ТГ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ)), визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та рівня інсуліну (аналізатор Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцарія), імуноферментний аналіз наявності антитіл проти вірусів гепатиту В та С, загальні аналізи сечі та калу, електрокардіограма у 12 відведеннях, рентгеноскопія грудної клітки).

Індекс НОМА-ІR (Homeostatic Model Assessment), що розглядається як непрямий показник інсулінорезистентності, розраховували за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) x концентрацію інсуліну в крові натще (Од/л) / 22,5 (референтне значення до 3).

Для визначення розмірів і структури печінки, зокрема наявності стеатозу, а також виключення або виявлення супутньої патології всім хворим проводилось мультимодальне ультразвукове дослідження органів черевної

порожнини, що включало проведення звичайної сонографії, доплерографії судин печінки, стеатометрії (визначення стеатозу та ступеня його тяжкості) та зсувнохвильової еластографії (ультразвуковий сканер Soneus P7 Ultrasign). Ступінь вираженості стеатозу визначали за коефіцієнтом затухання ультразвуку: S1 – 2,48–2,68 dB/см (легкий стеатоз, уражено від 5% до 33% гепатоцитів); S2 – 2,69–2,80 dB/см (помірний стеатоз з ураженням 33%–66% гепатоцитів); S3 – > 2,80 dB/см (виражений стеатоз з ураженням більше 66% гепатоцитів) [100]. Ступінь вираженості фіброзу печінки (від F0 до F4) визначали за ступенем жорсткості печінки: відсутність фіброзу (F0) – 2,5–6 kPa; легкий фіброз (F1) – 6–7 kPa; помірний фіброз (F2) – 7–9,5 kPa; важкий фіброз (F3) – 9,5–12,5 kPa; цироз печінки (F4) – 12,5 kPa та вище [68].

2.2.1. ^{13}C -метацетиновий дихальний тест (^{13}C -МДТ)

Для оцінки функціонального стану печінки використовували ^{13}C -МДТ, діагностична чутливість та специфічність якого становить 95% і 76% відповідно [72, 107]. За результатами ^{13}C -МДТ можна зробити висновок не лише щодо наявності чи відсутності печінково-клітинної недостатності, але й класифікувати її за стадіями, оцінити ступінь тяжкості патологічного процесу. Цей тест дозволяє виявляти відсоток функціонуючих гепатоцитів, що неможливо при використанні інших методів (біохімічний аналіз крові, УЗД тощо) [122]. ^{13}C -МДТ проводився хворим до призначення лікування з метою визначення наявності та ступеня ураження печінки, а також через 3 місяці після закінчення лікування для контролю за ефективністю лікування та встановлення прогнозу перебігу хвороби.

У наших дослідженнях для проведення дихальних тестів використовувалась німецька система IRIS фірми WAGNER з інфрачервоним аналізатором.

Принцип, покладений в основу ^{13}C -МДТ, полягає в тому, що ^{13}C -метацетин піддається в печінці ферментативному диметилуванню

й декарбоксілюванню за участю мікросомальних ферментів системи цитохрому P450. Кінцевим продуктом метаболізму ^{13}C -метацетину є $^{13}\text{CO}_2$, інтенсивність елімінації якого через легені дозволяє зробити висновок про функціональний стан гепатоцитів.

Процедура тесту. Під час виконання тесту необхідно отримати 10 дихальних проб: першу – до тестового сніданку (75 мг ^{13}C -метацетину, розчиненого у 200 мл фруктового чаю без цукру), наступні 6 проб – протягом першої години (кожні 10 хвилин), ще 3 – протягом другої години (кожні 20 хвилин). Пацієнт отримував марковані мішечки зі спеціальними клапанами, на яких було вказано його прізвище та час видиху. Усі мішечки після закінчення дослідження приєднувались до апарата IRIS, з подальшим вимірюванням концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в усіх мішечках. Загальна тривалість дослідження становила 2 години, аналіз дихальних проб тривав приблизно 40 хвилин.

Інтерпретація результатів ^{13}C -МДТ. Результати надаються у графічній формі. Висновки про наявність чи відсутність функціональних порушень печінки роблять на підставі порівняння кривої сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 120-й хвилині обстеження з кривими, отриманими при обстеженні здорових добровольців, які відображають верхню й нижню межі норми. Після оцінки всіх десяти дихальних проб та порівняння результатів роблять висновок про: а) нормальну функцію печінки; б) патологічну функцію, яка не пов'язана з глибоким порушенням структури органа; в) патологічну функцію, яка пов'язана з глибоким порушенням структури печінки, еквівалентним цирозу печінки; г) функцію, стимульовану вживанням різного роду токсичних речовин [101]. Інтерпретація результатів ^{13}C -МДТ представлена в таблиці 2.2.

Інтерпретація результатів ^{13}C -метацетинового дихального тесту

Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$, %	Результати тестів
20–35	Показники детоксикаційної функції печінки в межах норми, кількість функціонуючих гепатоцитів 100%
10–20	Показники детоксикаційної функції печінки помірно знижені, без циротичних проявів, кількість функціонуючих гепатоцитів 50%–100%
2–10	Показники детоксикаційної функції печінки значно знижені, є прояви цирозу, кількість функціонуючих гепатоцитів 20%–50%
< 2	Тяжке порушення детоксикаційної функції печінки, кількість функціонуючих гепатоцитів < 20%

2.2.2. H_2 -лактолозний дихальний тест для виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту (H_2 -ЛДТ)

З метою діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці хворим проводили H_2 -лактолозний дихальний тест [98]. Для визначення концентрації водню в повітрі, що видихалось, застосовувався мікро- H_2 -метр (Micromedical, Великобританія). Робота цього приладу базується на застосуванні електрохімічної батареї, що працює завдяки реакції водню з електролітом на одному електроді та кисню з оточуючого повітря на іншому. Завдяки цій реакції відбувається генерація електричного струму, величина якого пропорційна концентрації водню в повітрі. Цей струм фіксується мікропроцесором, який обробляє результат, що відображається на рідкокристалічному дисплеї в частинках на мільйон (parts per million – ppm). Вимірювання здійснювались при кімнатній температурі. Мікро- H_2 -метр під'єднувався до персонального комп'ютера через послідовний порт, що дозволяло автоматично фіксувати результати для подальшого аналізу та друку. Для роботи приладу застосовувалось програмне забезпечення

Hydra (Hydrogen BreathAnalysis Software. MicroMedical). Калібрування мікро-Н₂-метру здійснювалось за допомогою балона з калібрувальним газом, що містив водень у концентрації 100 ppm.

Лактулоза ферментується кишковими бактеріями, які контамінують тонку кишку, що призводить до утворення водню. За наявності в пацієнта СНБР утворення водню починається значно раніше і, відповідно, раніше з'являється «пік» концентрації водню. За даними багатьох дослідників, чутливість Н₂-ЛДТ становить 62,5%, специфічність – 82% (діагностична точність – 72%) [145].

Принцип, покладений в основу Н₂-ЛДТ, полягає в тому, що бактерії кишківника ферментують введений тестовий цукор (лактулозу) з утворенням водню. Водень після потрапляння в кров, оминаючи метаболічні процеси, виводиться легенями, і за концентрацією Н₂ в повітрі, що видихається, можна зробити висновок щодо його продукції.

Процедура тесту. Під час виконання тесту необхідно отримати 8 дихальних проб: першу – до тестового сніданку (прийом 50 г/250 мл лактулози), наступні проби – протягом першої та другої годин. Пацієнт отримує марковані мішечки зі спеціальними клапанами, на яких зазначено прізвище пацієнта та час видиху. Видих здійснювався в апарат через одноразовий мундштук після 15-секундної затримки дихання. Аналіз концентрації водню здійснювався через кожні 20 хвилин. Перед повторним вимірюванням апарат вимикався щонайменше на 2 хвилини для просушування сенсора. Перед кожним вимірюванням візуально перевірялось, чи вся волога випаровувалась із поверхні сенсора.

Усі мішечки по закінченню дослідження під'єднувались до газоаналізатора з подальшим вимірюванням концентрації Н₂ в усіх мішечках. Загальна тривалість дослідження становить 2 години, аналіз дихальних проб триває орієнтовно 40 хвилин. Н₂-ЛДТ вважається позитивним, якщо протягом перших 40–60 хвилин концентрація водню перебільшує базальний рівень 20 ppm порівняно з вихідним, раннє підвищення (протягом

90 хвилин) більше 20 ppm або стійкий зріст більше ніж на 12 ppm порівняно з вихідним рівнем водню.

За 4 тижні перед дослідженням пацієнти уникали приймання антибактеріальних препаратів і процедур, що потребують очищення кишківника (колоноскопія, пасаж барію по ШКТ), за тиждень – не приймали послаблюючих препаратів і препаратів, що збільшують об'єм випорожнень. За день перед дослідженням із раціону харчування пацієнтів виключали харчові продукти, багаті на клітковину. Напередодні дослідження за 12 годин пацієнти вживали легку вечерю та наступного дня приходили на дослідження натщесерце. Під час проведення тесту заборонялось приймати будь-яку їжу, пити воду, палити, жувати жувальну гумку. Пацієнти під час проведення тесту уникали фізичних навантажень і перебували в сидячому положенні. Вранці перед дослідженням пацієнти обробляли ротову порожнину розчином хлоргексидину для попередження впливу бактерій ротової порожнини на ферментацію лактулози [77]. Якщо досліджуваний не міг перебувати в клініці протягом часу, що був необхідний для проведення дослідження, йому видавались пластикові, вкриті фольгою, мішечки об'ємом 250 мл для проведення тесту вдома.

На рисунку 2.3 у графічному вигляді наведено позитивні результати H₂-ЛДТ у хворого з СНБР

H2 Results

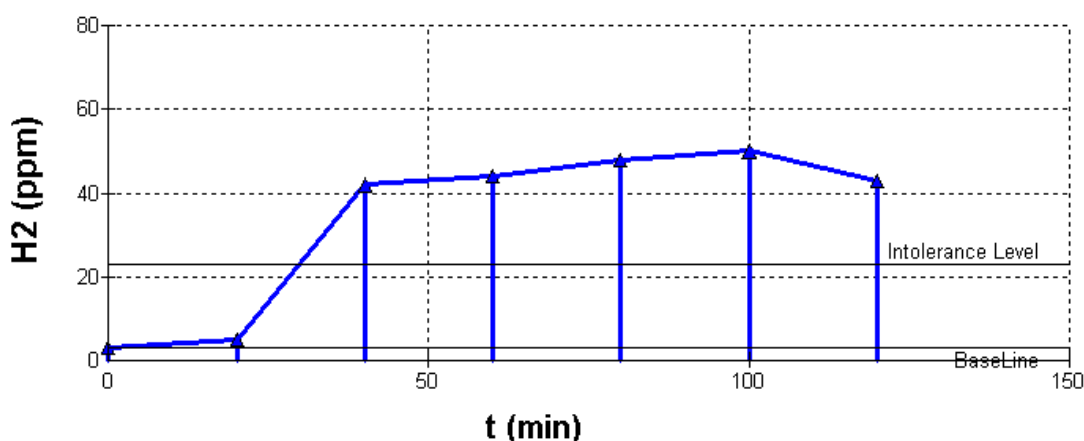


Рисунок 2.3. Крива концентрації водню у видихуваному повітрі при позитивному H₂-ЛДТ. На 40-й хвилині спостерігається різкий підйом H₂ до 42 ppm, який зберігається до кінця обстеження

2.2.3. Оцінка якісного та кількісного складу кишкового мікробіому

Усім хворим також виконувалось мікробіологічне дослідження калу на наявність кишкового дисбіозу за Р. В. Епштейн-Литвак та Ф. Л. Вильшанською. При цьому у фекаліях кількісно визначався вміст біфідобактерій, лактобацил, ентеробактерій та їх гемолітичних варіантів, «паракишкових» (лактозодефіцитних) паличок, протею, ентерококу, золотистого стафілококу, синьогнійної палички, кандид.

Нижче (таблиця 2.3) представлено нормальні показники мікрофлори кишківника згідно з цією методикою.

Таблиця 2.3

Нормальні показники мікрофлори кишківника

Найменування мікроорганізмів	КУО/г фекалій
Біфідобактерії	10 ⁸ –10 ¹⁰
Лактобактерії	10 ⁶ –10 ⁹

Бактероїди	10^7-10^9
Пептококи та пептострептококи	10^5-10^6
Ешерихії	10^6-10^8
Стафілококи (гемолітичні, плазмокоагулюючі)	Не більше 10^3
Стафілококи (негемолітичні, епідермальні, коагулазонегативні)	10^4-10^5
Стрептококи	10^5-10^7
Клостридії	10^3-10^5
Еубактерії	10^9-10^{10}
Дріжджоподібні гриби	Не більше 10^3
Умовно-патогенні ентеробактерії та неферментуючі грамнегативні палички	Не більше 10^3-10^4

Згідно з сучасною класифікацією розрізняють чотири ступені дисбактеріозу:

I ступінь (компенсований) – латентна фаза дисбактеріозу, характеризується переважанням анаеробів над аеробами, при цьому рівень біфідо- й лактобактерій знижується на 1–2 порядки. Дисфункція кишківника відсутня. Загальний стан залишається задовільним.

II ступінь (субкомпенсований) – пускова фаза, рівень біфідо- й лактобактерій знижується на 3–4 порядки, дисбаланс у кількості та якості кишкових паличок, збільшується кількість умовно-патогенної мікрофлори, яка має помірно виражені гемолітичні властивості. Функціональні розлади травлення виражені несуттєво.

III ступінь (субкомпенсований) – фаза агресії аеробної флори, характеризується переважанням аеробів над анаеробами. Умовно-патогенні мікроорганізми набувають виражених агресивних властивостей. Збільшується вміст золотистого стафілокока, протею, гемолітичних ентерококів, відбувається заміщення повноцінних ешерихій бактеріями *Klebsiella*,

Enterobacter, *Citrobacter* та ін. Ця фаза дисбактеріозу характеризується розладами моторної та всмоктувальної функцій кишківника.

IV ступінь (декомпенсований) – фаза асоційованого дисбактеріозу, характеризується глибоким дисбалансом кишкового мікробіоценозу зі зміною кількісних співвідношень основних груп мікроорганізмів (відсутність біфідо- й лактобактерій в аналізі калу, значне зростання умовно-патогенної флори), їх біологічних властивостей, здійснюваних ними біохімічних процесів, накопиченням токсичних метаболітів. Ця фаза супроводжується вираженою інтоксикацією, диспепсичними розладами (частий рідкий кал, поганий апетит, зниження маси тіла) і порушенням загального стану.

Водночас останнім часом для оцінки кількісного та якісного складу кишкового мікробіому використовується оцінка зміни енетеротипів [31, 184]. У процесі виконання роботи були досліджені *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*. Кількість і якість ДНК вимірювали NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). Зразки з концентрацією ДНК менш ніж 20 мг або співвідношенням флюоресценції на довжинах хвиль А 260/280 менше ніж 1,8 піддавали осадженню етанолом, щоб концентрувати, або додатково очищали відповідно до стандартів якості. Проведено кількісне визначення різних таксонів методом qPCR з використанням праймерів, орієнтованих на ген 16S рРНК, специфічний для *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, а також універсальних праймерів. Послідовності праймерів зазначені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Характеристика досліджуваних енетеротипів

Енетеротипи	Структура праймерів
<i>Bacteroidetes</i>	798ebF AAAC TCAA AKGAATTGACGG (прямий) cfb967R GGTAAGGTTCCCTCGCGTAT (зворотний)
<i>Actinobacteria</i>	Act920F3 TACGGCCGCAAGGCTA (прямий)

	Act1200R TCRTCCCCACCTTCCTCCG (зворотний)
<i>Firmicutes</i>	928F-Firm TGAAACTYAAAGGAATTGACG (прямий) 1040FirmR ACCATGCACCACCTGTC (зворотний)
Universal	926F AAAC TCAA AKGAATTGACGG (прямий) 1062R CTCACRRCACGAGCTGAC (зворотний)

Оскільки, за даними літератури, нормативні показники енетротипів кишкової флори варіюють у доволі широких межах і залежать від регіону проживання, характеру харчування та звичок, це обстеження також було проведено в 30 практично здорових добровольців віком від 18 до 59 років (таблиця 2.5).

Таблиця 2.5

Вміст мікроорганізмів (%) у здорових добровольців

Тип мікроорганізмів	M	± m
<i>Bacteroidetes</i>	42,02	1,8
<i>Firmicutes</i>	36,48	0,7
<i>Actinobacteria</i>	7,07	0,32
<i>F/B</i>	0,87	0,13
Others	14,41	1,1

2.3. Методи лікування та оцінка їх ефективності

Для корекції порушень кишкової мікрофлори хворі основної групи з НАЖХП та ЦД2 за допомогою генератора випадкових чисел у співвідношенні 1:1 були рандомізовані на 2 групи. У першій групі 31 пацієнт (17 з простим статозом та 14 із НАСГ) отримував послідовно рифаксимін («Альфа Нормікс», компанія Альфа Васерман, Італія) у дозі 400 мг (2 таблетки) 3 рази на день протягом 14 днів, а потім мультипробіотик («Пробіс», компанія Сан, Індія) по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 30 днів.

У другій групі 30 хворих (17 із простим стеатозом та 13 зі стеатогепатитом) упродовж 30 днів отримували тільки мультипробіотик по 1 капсулі 2 рази на добу. Для лікування діабету хворим призначали метформін від 1,5 до 3 г на добу (у середньому 2 г на добу).

Усім хворим також було рекомендовано модифікувати спосіб життя у вигляді дотримання гіпокалорійної дієти та підвищення рівня фізичних навантажень [10, 19, 60]. У ролі основних кінцевих точок дослідження розглядали частоту досягнення ерадикації надлишкового бактеріального росту (оцінювалась за результатами повторного Н₂-лактолозного водневого тесту після лікування), частоту виявлення дисбіозу та його ступеня, співвідношення основних філ кишкового мікробіому, а також зменшення вираженості стеатозу й фіброзу печінки за даними стеатометрії та еластографії, динаміку показників печінкових проб, ліпідограми, вуглеводного обміну через 3 місяці після початку лікування. Вторинні кінцеві точки включали зміни ІМТ, ОТ/ОС через 3 місяці після початку лікування.

2.4. Статистична обробка отриманих даних

Дані клінічних спостережень були статистично оброблені на комп'ютері за допомогою програми статистичної обробки даних Excel 2007 (Microsoft) і Статистика-7.0 (StatSoft). Для оцінки результатів досліджень вивчались середньоарифметичні значення, середньоквадратичні відхилення, довірчі межі та відмінність різниць результатів. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин був застосований критерій Стьюдента. Також визначався коефіцієнт кореляції, який кількісно виражає ступінь вірогідності між ознаками і встановлює характер цього зв'язку (прямий чи зворотний).

Коефіцієнт кореляції r обчислювали за допомогою робочих формул прямим способом:

$$r_{xy} = \frac{M(xy) - M(x)M(y)}{\sigma_x \sigma_y} = \frac{K(xy)}{\sigma_x \sigma_y}$$

де: M – математичне очікування відповідних величин;

σ_y, σ_x – середнє квадратичне відхилення величин x, y .

Ефекти лікування в групах хворих оцінювали через 4 й 12 тижнів як середні показники та стандартні похибки середніх показників порівняно з вихідними й тестували із застосуванням критерію χ^2 та безперервних змінних U в тесті Мана-Уїтні за шкалою Вілкоксона.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ, БІОХІМІЧНІ, УЛЬТРАЗВУКОВІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА НАЖХП І ЦД2

3.1. Клінічна характеристика хворих на НАЖХП і ЦД2

Як було зазначено вище, у дослідження включено 122 хворих (70 чоловіків, 52 жінки) віком від 19 до 75 років, у тому числі 91 хворий на ЦД 2-го типу, 54 пацієнти з простим стеатозом печінки, 38 пацієнтів із НАСГ. В основній групі у 61 хворого водночас був ЦД і НАЖХП (у 34 із них був простий стеатоз і у 27 НАСГ). У першій групі порівняння, представленій 31 хворим на НАЖХП, у 20 пацієнтів був простий стеатоз і в 11 НАСГ. У другій групі порівняння було 30 хворих на ЦД без патології печінки (набір хворих у цю групу був доволі складний через дуже часте ураження печінки при ЦД2). Відсутні достовірні відмінності між основною та першою групою порівняння за варіантом НАЖХП ($p > 0,05$).

Контрольну групу склали 30 практично здорових добровольців (16 чоловіків і 14 жінок віком 18–59 років), що не мали скарг з боку ШКТ, у яких при комплексному обстеженні було виключено НАЖХП і ЦД. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Згідно з результатами проведених досліджень групи обстежених були репрезентативними за віком і статтю. Середній вік пацієнтів основної групи становив $47,1 \pm 3,3$ року, 1-ї групи порівняння – $44,4 \pm 3,9$ року, а 2-ї групи порівняння – $52,2 \pm 4,1$ року. У контрольній групі, в яку відібрано 30 практично здорових осіб без ознак ЦД і НАЖХП, середній вік становив $46,3 \pm 3,5$ років (таблиця 3.1, рисунок 3.1).

Розподіл обстежених за віком і статтю

Показник	Група обстежених			
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)	Контрольна (n = 30)
Вік (роки)	47,1 ± 3,3	44,4 ± 3,9	52,2 ± 4,1	46,3 ± 3,5
Стать, ч/ж	35 (57,3%) / 26 (42,7%)	19 (61,3%) / 12 (38,7%)	16 (53,3%) / 14 (46,7%)	16 (53,3%) / 14 (46,7%)

Як видно з таблиці 3.1, серед обстежених було 70 (57,4%) чоловіків і 52 (42,6%) жінки. До основної групи увійшло 35 (57,3%) чоловіків і 26 (42,7%) жінок; до 1-ї групи порівняння – 19 (61,3%) чоловіків і 12 (38,7%) жінок; до 2-ї групи порівняння – 16 (53,3%) чоловіків та 14 (46,7%) жінок. До контрольної групи увійшли 16 (53,3%) чоловіків і 14 (46,7%) жінок.

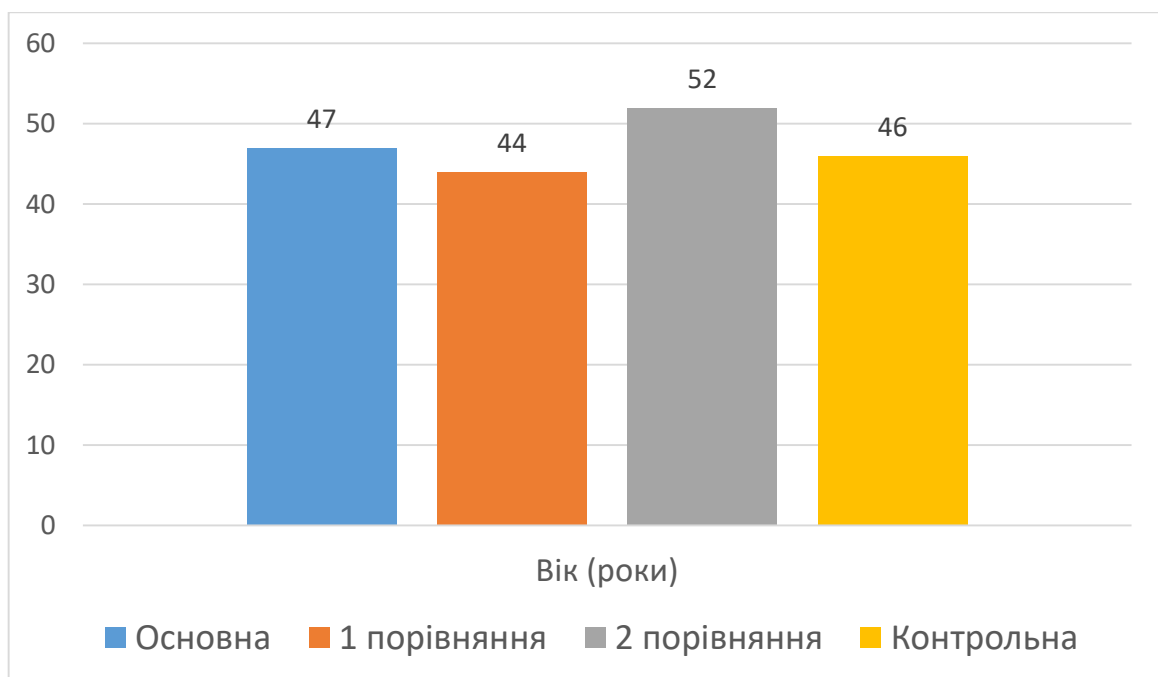


Рисунок 3.1. Розподіл обстежених хворих залежно від віку (роки) обстежених

У таблицях 3.2 та 3.3 й рисунку 3.2 наведено основні антропометричні показники обстежених хворих і розподіл хворих за надлишковою масою тіла та ожирінням.

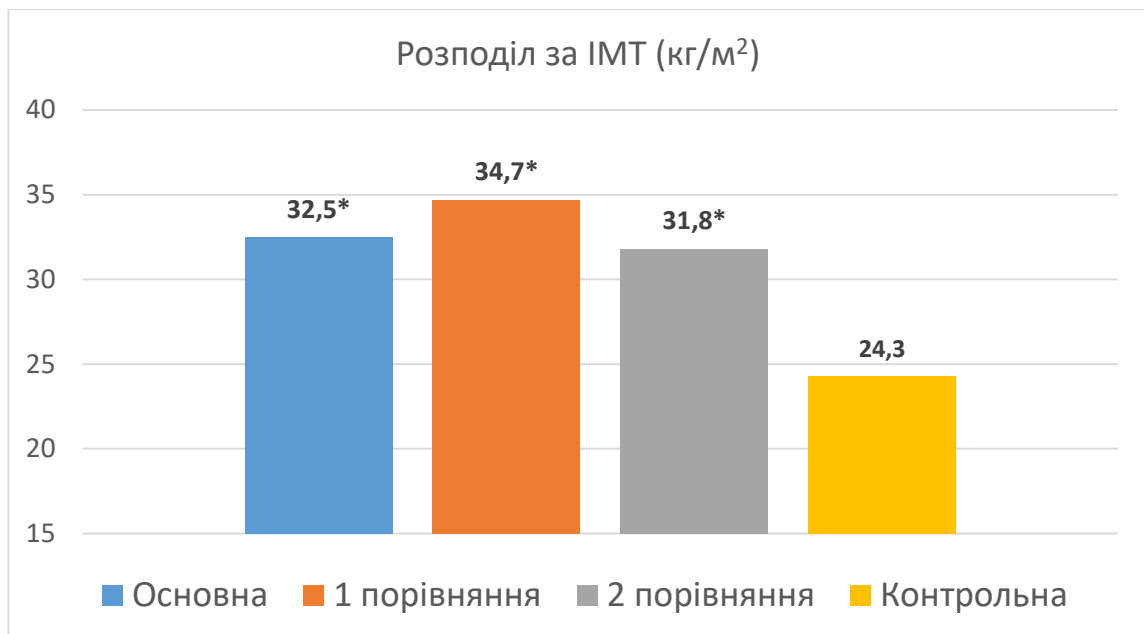
Таблиця 3.2

Основні антропометричні показники обстежених, $M \pm m$

Показник	Група обстежених			
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)	Контрольна (n = 30)
ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$32,5 \pm 1,6^*$	$34,7 \pm 2,1^*$	$31,8 \pm 1,8^*$	$24,3 \pm 0,8$
ОТ/ОС	$1,3 \pm 0,04^*$ **	$1,45 \pm 0,05^*$	$1,2 \pm 0,05^*$	$0,75 \pm 0,06$

* $p < 0,05$ порівняно з контролем;

** $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою порівняння.



* $p < 0,001$ порівняно з контролем.

Рисунок 3.2. Розподіл обстежених хворих залежно від індексу маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$)

Розподіл обстежених за надмірною масою тіла та ожирінням, n (%)

Показник	Група обстежених			
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)	Контрольна (n = 30)
Надлишкова маса тіла	6 (9,8%)	2 (6,5%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)
Ожиріння 1-го ступеня	27 (44,3%)	13 (41,9%)	12 (40%)	1 (3,3%)
Ожиріння 2-го ступеня	16 (26,2%)	8 (25,8%)	9 (30%)	—
Ожиріння 3-го ступеня	12 (19,7%)	8 (25,8%)	4 (13,3%)	—

Як видно із наведених у таблицях 3.2 та 3.3 даних, в основній та в обох групах порівняння не було пацієнтів із нормальною масою тіла. Тому в усіх трьох групах хворих (рис. 3.2) ІМТ був значно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Частота виявлення ожиріння коливалася від 93,5% групи НАЖХП до 83,3% групи ЦД, причому в усіх групах переважало ожиріння 1-го ступеня. Слід зазначити, що були достовірні відмінності між основною групою та групами порівняння у ІМТ та частоті розподілу ожиріння за ступенем вираженості ($p > 0,05$). Цілком закономірно, що ожиріння мало абдомінальний характер (ОТ/ОС варіювало від 1,2 до 1,45 і в усіх групах хворих було значно вище, ніж у контрольній ($p < 0,001$)). При цьому таке співвідношення у хворих з ізольованою НАЖХП виявилось вищим, ніж у хворих основної групи ($p = 0,0021$), що, мабуть, відображає велику роль абдомінального ожиріння в генезі НАЖХП за відсутності у хворих цукрового діабету. Добре відома роль метаболічного синдрому і, як одного з його компонентів, абдомінального ожиріння у виникненні як ЦД, так і НАЖХП [105, 207].

Залежно від компенсації ЦД хворі основної та другої групи порівняння розподілилися так (рисунок 3.3).

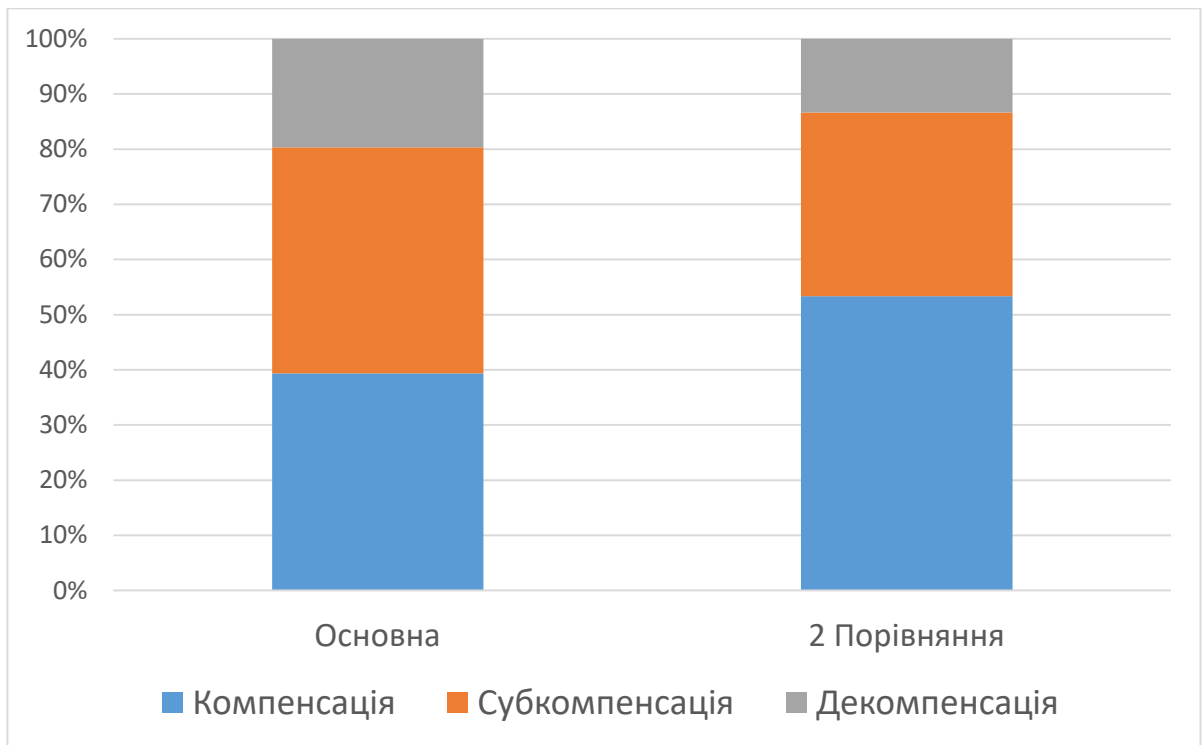


Рисунок 3.3. Розподіл хворих залежно від ступеня компенсації діабету (%)

Як видно з рисунка, в основній групі більшість пацієнтів були з субкомпенсованим ЦД – 25 (41%), водночас серед хворих з ізольованим діабетом найбільше було хворих на стадії компенсації діабету – 16 (53,3%). Друге місце в групі поєднаної патології посідали 24 (39,3%) хворих з компенсацією діабету, а найменше – 12 (19,7%) хворих були з декомпенсацією. До того ж у 2-й групі порівняння було 10 (33,4%) пацієнтів із субкомпенсацією діабету та лише 4 (13,3%) з декомпенсацією діабету. Проте відмінності між цими групами за рівнем декомпенсації діабету виявилися недостовірними ($p > 0,05$).

Розподіл хворих за тривалістю перебігу діабету представлено в таблиці 3.4.

Розподіл хворих за тривалістю ЦД2

Тривалість хвороби (роки)	Група обстежених	
	Основна (n = 61)	2-га порівняння (n = 30)
1–5	7 (11,5%)	8 (26,7%)
5–10	29 (47,5%)	17 (56,6%)
> 10	25 (41%)	5 (16,7%)

Як видно з наведених у таблиці 3.4 даних, у хворих на НАЖХП був триваліший перебіг ЦД2. Так, тривалість хвороби понад 10 років при НАЖХП відзначалася майже у 2,5 раза частіше, ніж у пацієнтів без ураження печінки, проте ці відмінності не досягали значного рівня ($p = 0,088$).

На рисунку 3.4 представлені судинні ускладнення ЦД в основній та другій групі порівняння.

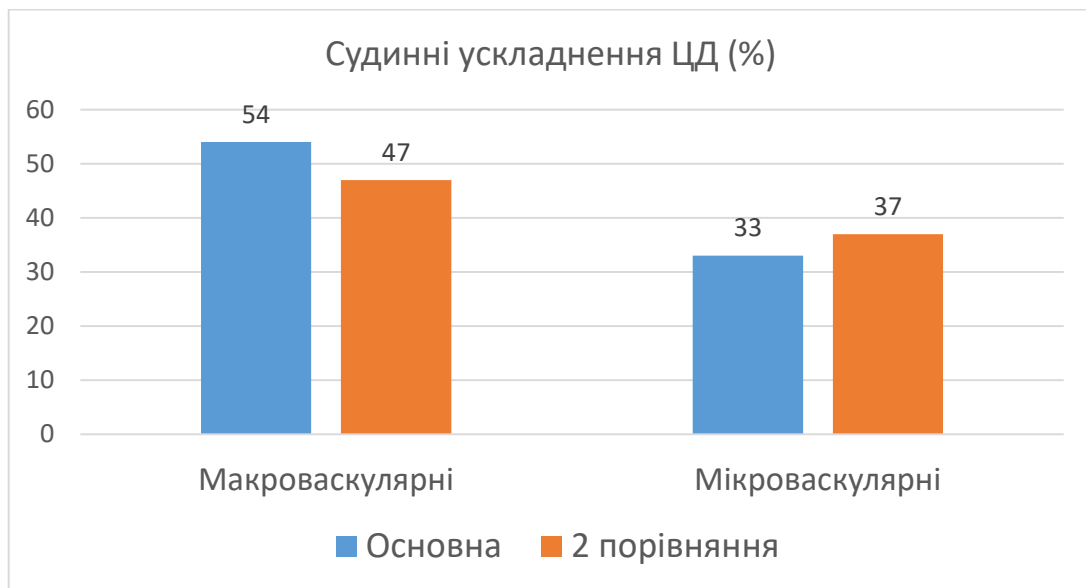


Рисунок 3.4. Розподіл хворих залежно від судинних ускладнень діабету (%)

У пацієнтів основної групи частіше виявляли макроваскулярні ураження (ІХС, ЦА та захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок) 33 (54,1%) проти 14 (46,6%), а частота виявлення мікроваскулярних уражень (нефропатії, полінейропатії та ретинопатії) 20 (33,3%) проти 11 (36,6%) була незначно вищою в пацієнтів без ураження печінки. Відмінності в частоті макро- та мікроваскулярних уражень між групами були недостовірними ($p > 0,05$). Відомо, що в деяких країнах Азії відзначається менша частота мікроваскулярних ускладнень ЦД у хворих на НАЖХП [104, 215].

Ми проаналізували поширеність основних факторів ризику НАЖХП у досліджуваних групах хворих (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл обстежених за переважним чинником виникнення НАЖХП, n (%)

Основний чинник	Група обстежених		
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)
Надлишкова маса тіла	6 (9,8%)	2 (6,5%)	5 (16,7%)
Ожиріння	55 (90,2%)	29 (93,5%)	25 (83,3%)
Чоловіча стать	35 (57,4%)	19 (61,3%)	16 (53,3%)
Метаболічний синдром	32 (52,5%)	18 (58,1%)	13 (43,3%)
Дисліпідемія	39 (63,9%)	22 (71%)	13 (43,3%)

Як видно з наведених у таблиці даних, були достовірні відмінності в поширеності основних факторів ризику (ФР) НАЖХП між хворими основної групи та двома групами порівняння ($p > 0,05$).

Нами також проаналізовано клінічні особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів різних груп (табл. 3.6). Як відомо, специфічних клінічних ознак НАЖХП немає і здебільшого вона характеризується малосимптомним або асимптомним перебігом.

Клінічна симптоматика у пацієнтів різних груп

Основні скарги	Група обстежених		
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)
Відчуття важкості в правому підребер'ї	26 (42,6%)*	12 (38,7%)	2 (6,7%)
Біль у правому підребер'ї	8 (13,1%)	5 (16,1%)	1 (3,3%)
Прояви астеновегетативного синдрому	31 (50,8%)	18 (58,1%)	10 (33,3%)
Диспепсичні явища:	30 (49,2%)	12 (38,7%)	12 (40%)
– зниження апетиту;	6 (9,8%)	2 (6,5%)	4 (13,3%)
– відчуття гіркоти в роті;	7 (11,5%)	1 (3,2%)	3 (10%)
– нудота;	9 (14,8%)	3 (9,7%)	4 (13,3%)
– метеоризм;	15 (24,6%)	9 (29,0%)	9 (30%)
– закрепи;	8 (13,1%)	4 (12,9%)	3 (10%)
– проноси, послаблення калу	20 (32,8%)	8 (25,8,7%)	6 (20%)
Збільшення розмірів печінки при пальпації	31 (50,8%)*	17 (54,8%)	3 (10%)

* $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

У хворих на НАЖХП, як із ЦД, так і без нього, найчастіше виявляли такі неспецифічні симптоми як важкість у правому підребер'ї, дискомфорт в епігастрії, нестійкий кал. Порівнюючи основну групу обстежених пацієнтів і першу групу порівняння, нами не виявлено достовірних відмінностей у клінічній симптоматиці ($p > 0,05$). Водночас, порівнюючи з другою групою хворих з ізольованим ЦД2, нами виявлено частішу важкість у правому підребер'ї ($p = 0,002$) та збільшення печінки при пальпації ($p < 0,001$).

3.2. Лабораторні показники хворих на НАЖХП і ЦД2

Нами проаналізовані основні лабораторні показники, що відображають функціональний стан печінки (табл. 3.7), ліпідний (табл. 3.8) і вуглеводний (табл. 3.9) обмін. За допомогою печінкових проб ми оцінювали цитолітичний, холестатичний і синтетичний (по синтезу протеїну) синдроми.

Таблиця 3.7

Функціональні біохімічні печінкові проби у хворих різних груп, $M \pm m$

Показник	Група обстежених			
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)	Контроль (n = 30)
АсАт, Од/л	3		27,7 ± 2,4	28,6 ± 1,9
АлАт, Од/л	4		34,6 ± 2,2	32,2 ± 2,0
ГГТП, Од/л		4	33,1 ± 3,4	30,2 ± 1,9
Загальний білірубін, мкмоль/л		15,1 ± 1,8	14,5 ± 1,3	13,2 ± 0,9
Загальний білок, г/л	±	73,2 ± 5,9	74,2 ± 5,4	75,1 ± 4,0

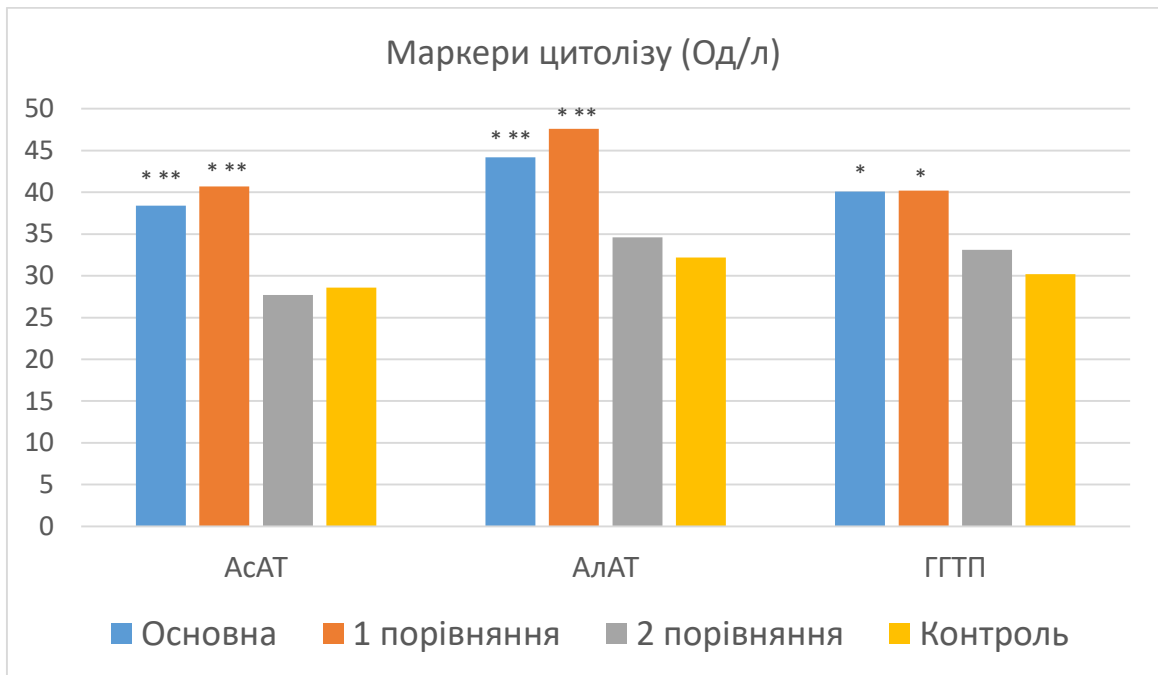
* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою порівняння.

Порівняно з контрольною групою здорових людей та 2-ю групою порівняння в пацієнтів із поєднанням НАЖХП та ЦД значно підвищена активність АсАт ($p < 0,001$ та $p = 0,0011$ відповідно), АлАт ($p = 0,0003$ та $p = 0,005$). Активність ГГТП помітно перевищувала показник у здорових людей ($p = 0,003$). Відсутні достовірні відмінності у рівнях загального білірубіну та загального білка між основною групою хворих та обома групами порівняння та контрольною групою здорових. Також не виявлено значних

відмінностей у показниках печінкових проб між основною групою хворих і першою групою порівняння ($p > 0,05$).

У 1-й групі порівняння активність трансаміназ та ГГТП набагато перевищувала показник у контрольній групі ($p < 0,001$ та $p = 0,01$).



* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою порівняння.

Рисунок 3.5. Маркери цитолізу у хворих різних груп (Од/л)

Як видно з рисунка 3.5, у хворих на НАЖХП в основній групі та 1-й групі порівняння виявилися значно вищими маркери цитолізу порівняно з контрольною групою. Також в основній групі маркери цитолізу виявилися набагато вищими, ніж у хворих на ЦД2 без ураження печінки у другій групі порівняння. Це пояснюється тим, що в обох групах хворих на НАЖХП були пацієнти з НАСГ, одним із критеріїв діагностики якого є цитолітичний синдром.

Для оцінки функціонального стану печінки, окрім врахування рівня білка, ми використовували ^{13}C -МДТ тест, за допомогою якого оцінювали її детоксикаційну функцію. Згідно з результатами цього тесту в основній групі

хворих дисфункцію легкого ступеня було виявлено у 10 хворих (16,7%), а в пацієнтів 1-ї групи порівняння таке порушення функції виявлялося в 6 осіб (19,4%), відмінності між групами недостовірні ($p > 0,05$). У другій групі порівняння та в здорових людей у контрольній групі таких порушень не виявили.

Стан ліпідного обміну у хворих із поєднанням НАЖХП та ЦД2 ми порівняли з контрольною групою та обома групами порівняння (табл. 3.8 та рис. 3.6).

Таблиця 3.8

Показники ліпідного обміну у хворих різних груп, $M \pm m$

Показник	Група обстежених			
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)	Контроль (n = 30)
ЗХС ммоль/л	5,91 ± 0,40*	6,24 ± 0,42*	5,07 ± 0,39	4,30 ± 0,36
ТГ, ммоль/л	2,92 ± 0,23* **	3,01 ± 0,25*	2,0 ± 0,24	1,5 ± 0,16
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,07 ± 0,08*	1,04 ± 0,09*	1,12 ± 0,08	1,30 ± 0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,01 ± 0,24*	4,06 ± 0,27*	3,65 ± 0,26	3,03 ± 0,20

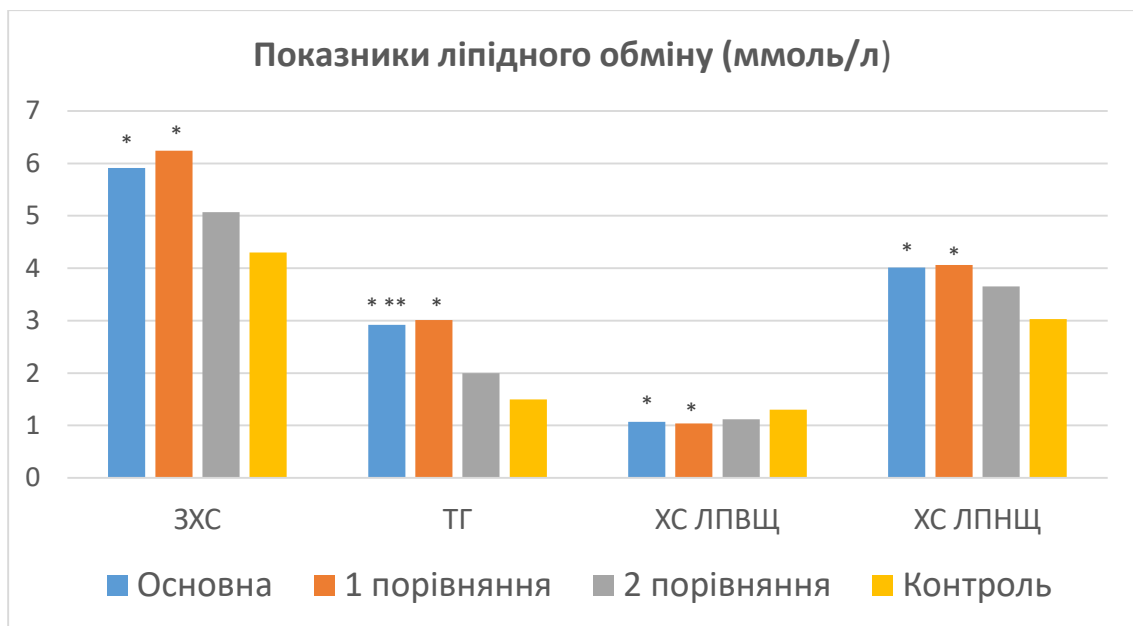
* різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Як видно з наведених у таблиці 3.8 даних, у хворих в основній групі виявився підвищений рівень загального холестерину (ЗХС) ($p = 0,004$), ТГ ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p = 0,002$), а рівень ХС ЛПВЩ знижений ($p = 0,024$) порівняно з контрольною групою. Також рівень ТГ у хворих основної групи був вищим, ніж у хворих 2-ї групи порівняння ($p = 0,007$).

Водночас були відсутні достовірні відмінності в показниках ліпідного обміну між хворими основної та 1-ї групи порівняння, а також контрольною групою та 2-ю групою порівняння ($p > 0,05$). Також слід зазначити, що в 1-й групі порівняння рівень ЗХС ($p = 0,001$), ТГ ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p = 0,004$) перевищує, а рівень ХС ЛПВЩ був значно нижчим ($p = 0,02$), ніж у контрольній групі здорових людей.

Отже, в обох групах хворих на НАЖХП відзначаються порушення всіх вивчених показників ліпідного обміну порівняно з контрольною групою (рис. 3.6), що пов'язано з роллю дисліпідемії в патогенезі жирової хвороби печінки [193]. Водночас у хворих з ізольованим ЦД2 без ураження печінки зміни ліпідного обміну не досягали суттєвого значення порівняно зі здоровими.



* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою порівняння.

Рисунок 3.6. Показники ліпідного обміну у хворих різних груп (ммоль/л)

При вивченні вуглеводного обміну у наших пацієнтів було отримано такі дані (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники вуглеводного обміну у хворих різних груп, $M \pm m$

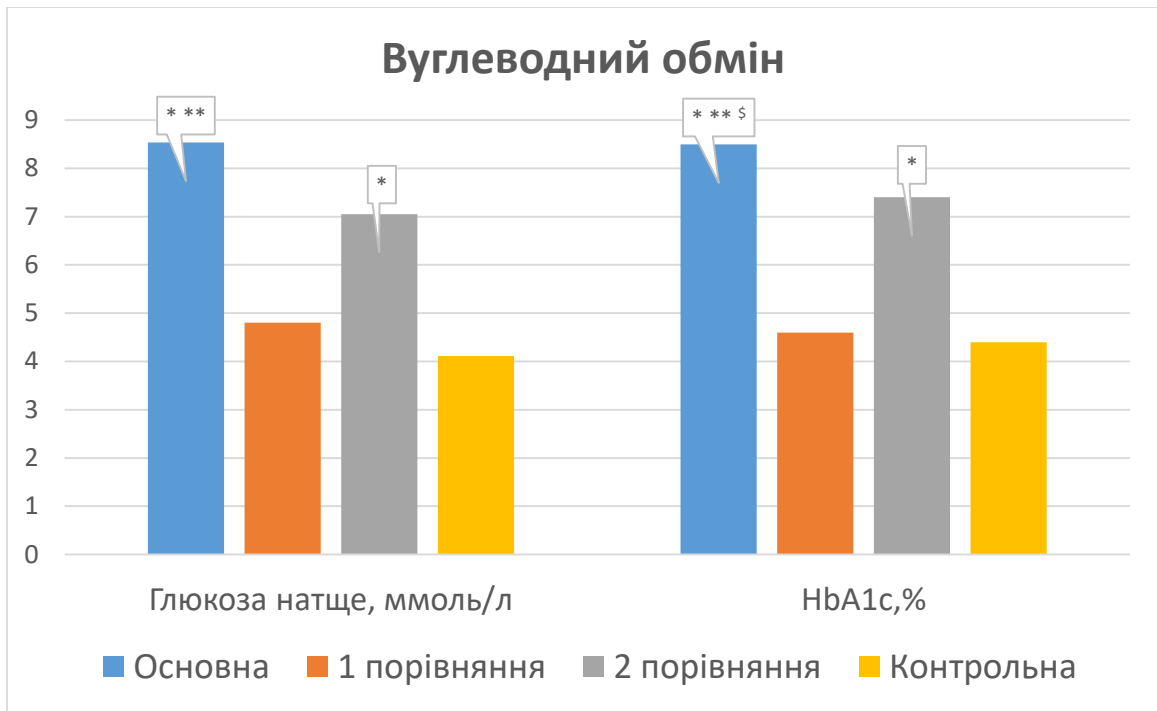
Показник	Група обстежених			
	Основна (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)	Контроль (n = 30)
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	8,54 ± 0,51* **	4,8 ± 0,33	7,05 ± 0,43*	4,11 ± 0,25
НbA1c,%	8,5 ± 0,35* ** §	4,6 ± 0,37	7,4 ± 0,42*	4,4 ± 0,40
Інсулін, мкОд/мл	19,7 ± 0,63* ** §	9,8 ± 0,57*	15,42 ± 0,72 *	4,8 ± 0,60
НОМА-IR	7,48 ± 0,49* ** §	2,09 ± 0,48*	4,06 ± 0,53*	0,9 ± 0,28

* різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою;

§ різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

У групах хворих на ЦД2 (основній та 2-й порівняння) нами були виявлені (табл. 3.9 та рис. 3.7) характерні порушення вуглеводного обміну: значне підвищення, порівняно з контрольною групою та 1-ю групою порівняння, рівня тощакової глюкози та НbA1c ($p < 0,001$). Також у пацієнтів основної групи вміст НbA1c був вищим, ніж у 2-й групі порівняння ($p = 0,047$), що відображає меншу частоту компенсації діабету в основній групі.



* різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

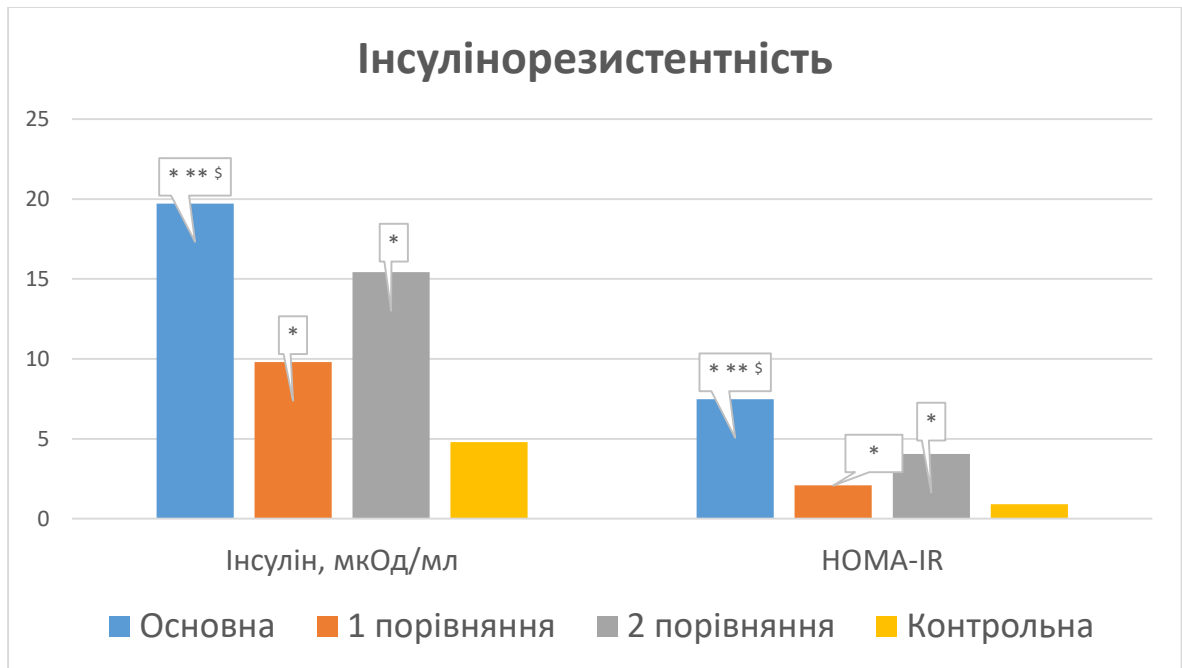
** різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою;

§ різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Рисунок 3.7. Показники вуглеводного обміну у хворих різних груп

У всіх трьох групах хворих нами виявлено збільшення вмісту тощакового інсуліну (рис. 3.8) порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), що є маркером гіперінсулінемії як одного з компонентів метаболічного синдрому, характерного не лише для НАЖХП, але й для ЦД2. Кількість тощакового інсуліну у хворих основної групи також виявилася значно вищою, ніж в обох групах порівняння ($p < 0,001$).

Ще один маркер метаболічного синдрому – індекс НОМА-IR (рис. 3.8), що відображає інсулінорезистентність у всіх трьох групах пацієнтів, перевищував показники контрольної групи ($p < 0,001$, $p = 0,015$ і $p < 0,001$ відповідно). В основній групі індекс НОМА-IR також перевищував показники обох груп порівняння ($p < 0,001$).



* різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою;

\$ різниця статистично значуща – $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Рисунок 3.8. Показники інсулінорезистентності у хворих різних груп

Як видно з наведених даних рисунка, в обох групах хворих на ЦД2 підвищені всі вивчені нами показники вуглеводного обміну, з найвищими показниками в основній групі. Проте слід зазначити, що у хворих на НАЖХП без діабету також є гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, що відображає їх важливе значення в патогенезі ураження печінки [105].

3.3. Сонографічна семіотика обстежених хворих на НАЖХП і ЦД2

Як вже було зазначено, діагноз НАЖХП ґрунтувався переважно на даних мультимодального УЗД гепатобіліарної зони, що включало ультразвукове сканування печінки у В-режимі, доплерографію та доплерометрію печінкового кровотоку, зсувнохвильову еластографію / еластометрію жорсткості паренхіми печінки для визначення фіброзу за METAVIR (кПа), стеатометрію з визначенням коефіцієнту

затухання ультразвука для оцінки ступеня жирового гепатозу за NAS/SAF (дБ/см).

У таблиці 3.10 наведено кількісні показники ступеня жирової інфільтрації печінки та фіброзу у хворих на НАЖХП, що були отримані при проведенні стеатометрії та еластографії відповідно.

Таблиця 3.10

Кількісні показники стеатозу та фіброзу печінку у хворих на НАЖХП та ЦД

Показник	Група обстежених			
	Основна (n = 61)	1 порівняння (n = 31)	2 порівняння (n = 30)	Контроль (n = 30)
Коефіцієнт затухання ультразвука за NAS/SAF (дБ/см)	2,55 ± 0,26*	2,56 ± 0,29*	1,88 ± 0,23	1,63 ± 0,18
Жорсткість печінки (показник фіброзу за METAVIR), кПа	6.61 ± 0,62*	5.58 ± 0,67	5,13 ± 0,44	4,76 ± 0,38

* різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

У пацієнтів основної та першої групи порівняння показники стеатометрії були значно вищими, ніж у контрольній групі ($p = 0,005$). Відсутні помітні відмінності у коефіцієнті затухання ультразвука, що відображає вираженість стеатозу, між хворими в основній групі та обох групах порівняння ($p > 0,05$).

В основній групі хворих жорсткість печінки була вищою, ніж у контрольній групі ($p = 0,013$), а відмінності з другою групою порівняння не досягли великого значення ($p = 0,055$), також незначними виявились відмінності в показниках еластографії з першою групою порівняння ($p > 0,05$).

Відсутні суттєві відмінності в жорсткості печінки між контрольною групою та обома групами порівняння ($p > 0,05$).

На рисунках 3.9 та 3.10 показано розподіл (у %) хворих на НАЖХП в основній та 1-й групі порівняння залежно від ступеня стеатозу та фіброзу.

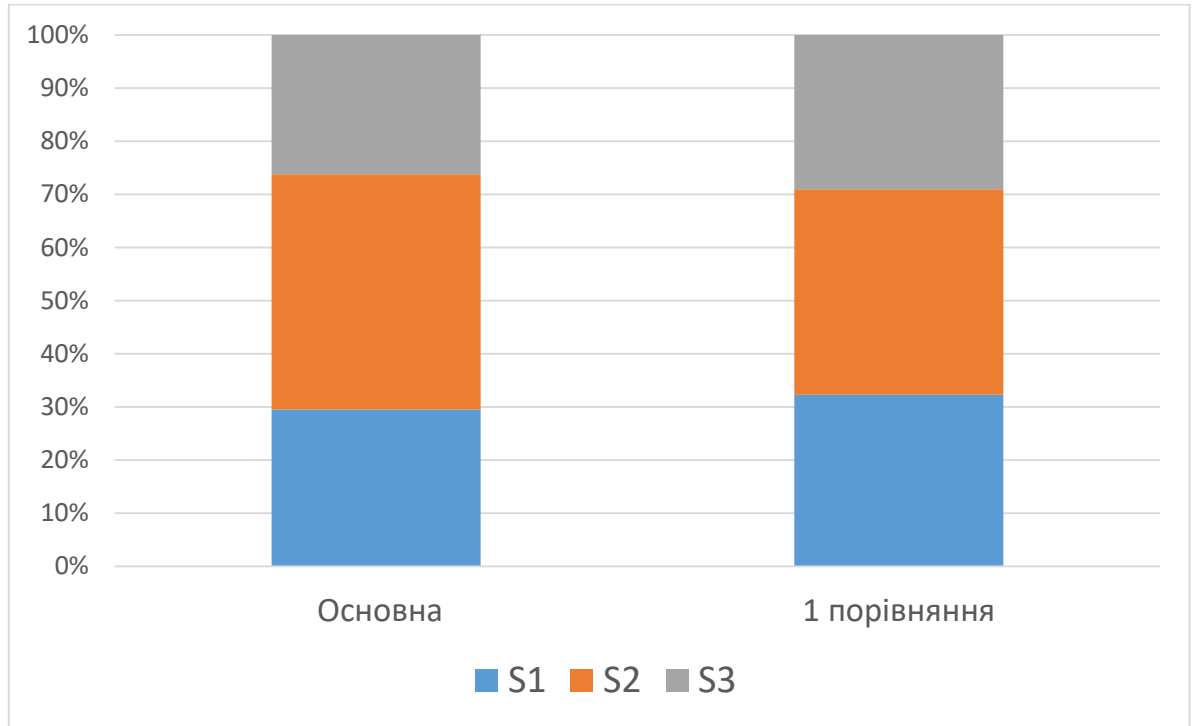


Рисунок 3.9. Розподіл хворих на НАЖХП залежно від ступеня стеатозу печінки (%)

Як видно з рисунка 3.9, відсутні суттєві відмінності між групами НАЖХП у поширеності ступеня стеатозу ($p > 0,05$).

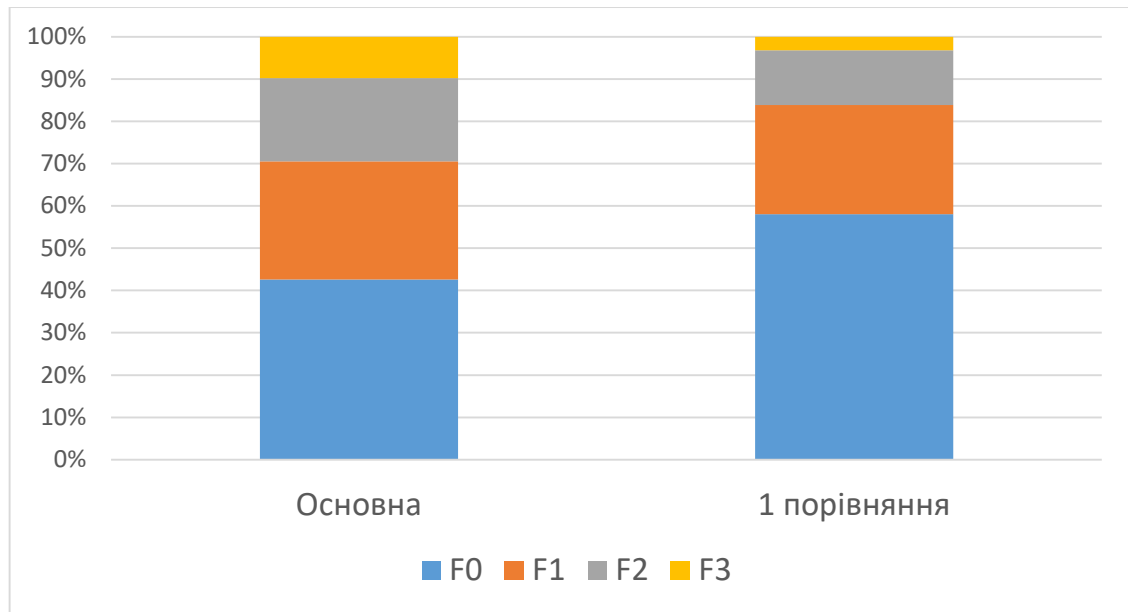


Рисунок 3.10. Розподіл хворих на НАЖХП залежно від ступеня фіброзу печінки (%)

При проведенні еластографії в основній групі фіброз печінки 2–3 ступенів відзначався майже вдвічі частіше, ніж у 1-й групі порівняння (29,5% та 16,1%), проте відмінності не досягали високого рівня ($p > 0,05$).

Отже, порівнюючи групу хворих із поєднанням НАЖХП і ЦД2 зі здоровими людьми, нами виявлено такі особливості. Найчастіше зустрічалося абдомінальне ожиріння та маркери метаболічного синдрому. З лабораторних показників – маркери цитолізу, легкий ступінь порушення функції печінки, дисліпідемія, гіперглікемія, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність. При проведенні стеатометрії та еластографії виявлено суттєво вищі показники стеатозу та фіброзу.

Порівняно з групою хворих на НАЖХП без діабету в пацієнтів основної групи відзначався менший ступінь абдомінального ожиріння та вищі показники вуглеводного обміну.

Порівняно з хворими на ЦД2 без ураження печінки у хворих основної групи частіше виявлялися скарги на важкість у правому підребер'ї та гепатомегалія, лабораторні маркери цитолізу та легкий ступінь порушення детоксикаційної функції печінки, рівень тригліцеридів, HbA1c, тощакового інсуліну та інсулінорезистентності, вираженості стеатозу та фіброзу печінки.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НАЖХП У ХВОРИХ НА ЦД2 ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

4.1. Клінічна характеристика хворих на НАЖХП і ЦД2 залежно від ступеня ураження печінки

На цьому етапі нашого дослідження ми проаналізували клінічні особливості перебігу НАЖХП та можливі відмінності між пацієнтами з простим стеатозом та НАСГ як у групі хворих із ЦД2, так і при порівнянні їх із групою хворих без діабету.

Ми оцінили поширеність основних факторів ризику (ФР) НАЖХП залежно від вираженості ураження печінки у хворих основної групи та 1-ї групи порівняння (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених із простим стеатозом та НАСГ за факторами ризику виникнення НАЖХП, n (%)

Основний чинник	Основна група		1 порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
Надлишкова маса тіла	4 (11,8%)	2 (7,4%)	2 (10%)	–
Ожиріння	30 (88,2%)	25 (92,6%)	18 (90%)	11 (100%)
Чоловіча стать	18 (52,9%)	17 (63%)	12 (60%)	7 (63,6%)
Метаболічний синдром	17 (50%)	15 (55,6%)	10 (50%)	8 (72,7%)

ЦД	34 (100%)	27 (100%)	–	–
Дисліпідемія	20 (58,8%)	19 (70,4%)	13 (65%)	9 (81,8%)

Як видно з наведених даних, в основній групі хворих із НАСГ переважала чоловіча стать (ОР = 0,841, ДІ 0,547–1,291) і дещо частіше, ніж при простому стеатозі, виявляли дисліпідемію (ОР = 0,836, ДІ 0,576–1,214), проте ці відмінності не досягали суттєвого значення ($p > 0,05$). У 1-й групі порівняння при НАСГ частіше виявлявся метаболічний синдром (ОР = 0,688, ДІ 0,389–1,214) та дисліпідемія (ОР = 0,794, ДІ 0,519–1,216) ($p > 0,05$). Також нами не виявлено значних відмінностей ($p > 0,05$) у частоті виявлення вивчених факторів ризику між хворими основної та 1-ї групи порівняння, за винятком ЦД2 ($p < 0,001$). Хоча метаболічний синдром (ОР = 0,764, ДІ 0,466–1,253) та дисліпідемія (ОР = 0,860, ДІ 0,594–1,246) у хворих із НАСГ у 1-й групі порівняння відзначалися не так часто, як в основній групі.

Ми проаналізували відмінності у вираженості ожиріння у хворих із простим стеатозом та НАСГ (рис. 4.1).

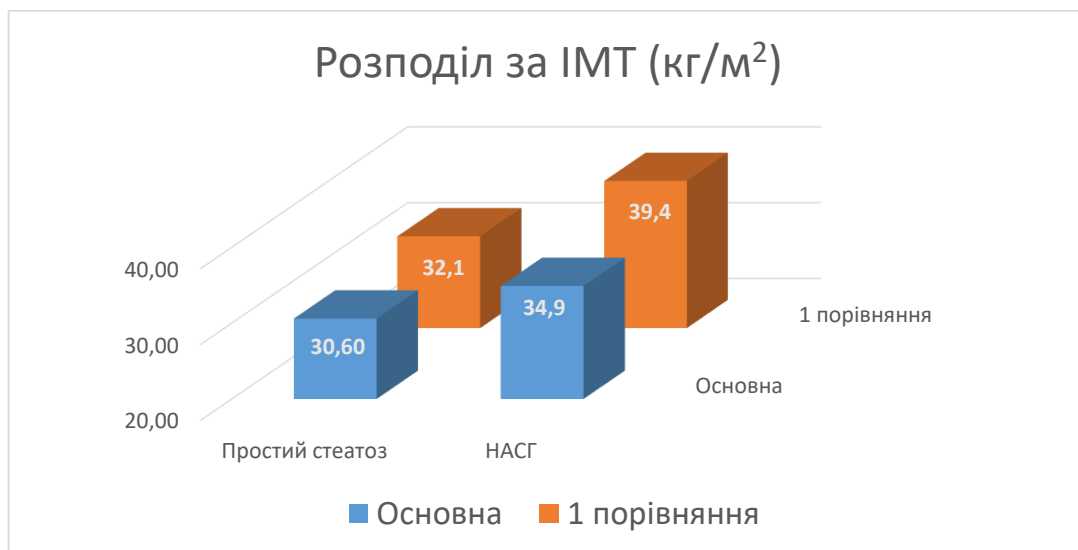


Рисунок 4.1. Розподіл обстежених із простим стеатозом та НАСГ залежно від індексу маси тіла (кг/м²)

Як видно з наведених даних, в обох групах пацієнтів ІМТ при НАСГ був вищим, ніж при простому стеатозі, в основній групі – на 13%, а в 1-й групі порівняння – на 23%. Тім л у хворих без ЦД індекс маси тіла при НАСГ був значно вищим, ніж при простому стеатозі ($p = 0,037$), а в основній групі відмінності були несуттєвими ($p > 0,05$). Також були відсутні відмінності в ІМТ між основною та 1-ю групою порівняння у хворих як з простим стеатозом, так і з НАСГ ($p > 0,05$).

Слід також зазначити, що у хворих з НАСГ показники ОТ/ОС були доволі підвищеними порівняно з аналогічними показниками групи хворих із простим стеатозом, що свідчить про більш виражене абдомінальне ожиріння у хворих із НАСГ. Так само в пацієнтів із НАСГ частіше виявлялося ожиріння 3-го ступеня порівняно з хворими із простим стеатозом ($p = 0,015$). Отримані дані свідчать про те, що абдомінальне ожиріння й вищий його ступінь можуть виступати як фактори прогресування НАЖХП, зокрема розвитку НАСГ.

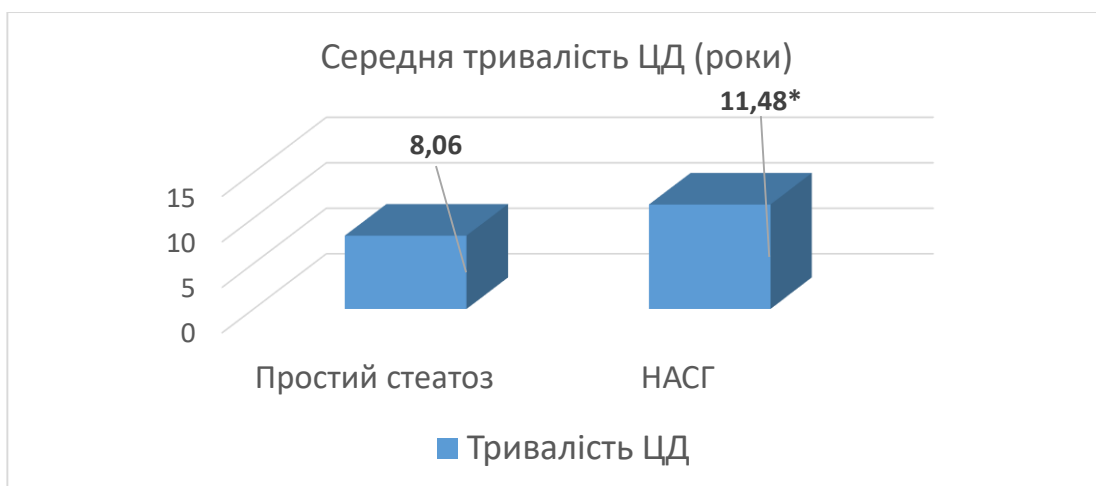
Під час аналізу ролі тривалості ЦД та ступеня його компенсації у розвитку НАСГ нами були отримані такі результати (табл. 4.2 та 4.3).

Таблиця 4.2

Розподіл хворих на НАЖХП за тривалістю ЦД 2 (n/%)

Тривалість хвороби (роки)	Група обстежених		
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	2 група (ЦД2) (n = 30)
15	6 (17,6%)	1 (3,7%) ^{&}	8 (26,7%)
5–10	17 (50%)	12 (44,4%)	17 (56,6%)
> 10	11 (32,4%)	14 (51,9%) ^{&}	5 (16,7%)

[&] $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.



* $p < 0,05$ порівняно з простим стеатозом.

Рисунок 4.2. Розподіл обстежених з простим стеатозом та НАСГ залежно від тривалості ЦД 2 (%)

Як видно з таблиці 4.2, у хворих із НАСГ порівняно з 2-ю групою порівняння (хворих на ЦД без ураження печінки) доволі рідше була тривалість ЦД від 1 до 5 років ($OR = 0,139$, ДІ $0,019-1,04$, $p = 0,018$) та значно частіше понад 10 років ($OR = 3,111$, ДІ $1,292-7,492$, $p = 0,005$). Також (рис. 4.2) у пацієнтів основної групи з НАСГ відзначалася більша тривалість ЦД, ніж у хворих із простим стеатозом, у середньому 11.48 ± 1.15 років та 8.06 ± 0.78 років відповідно ($p = 0,017$).

Таблиця 4.3

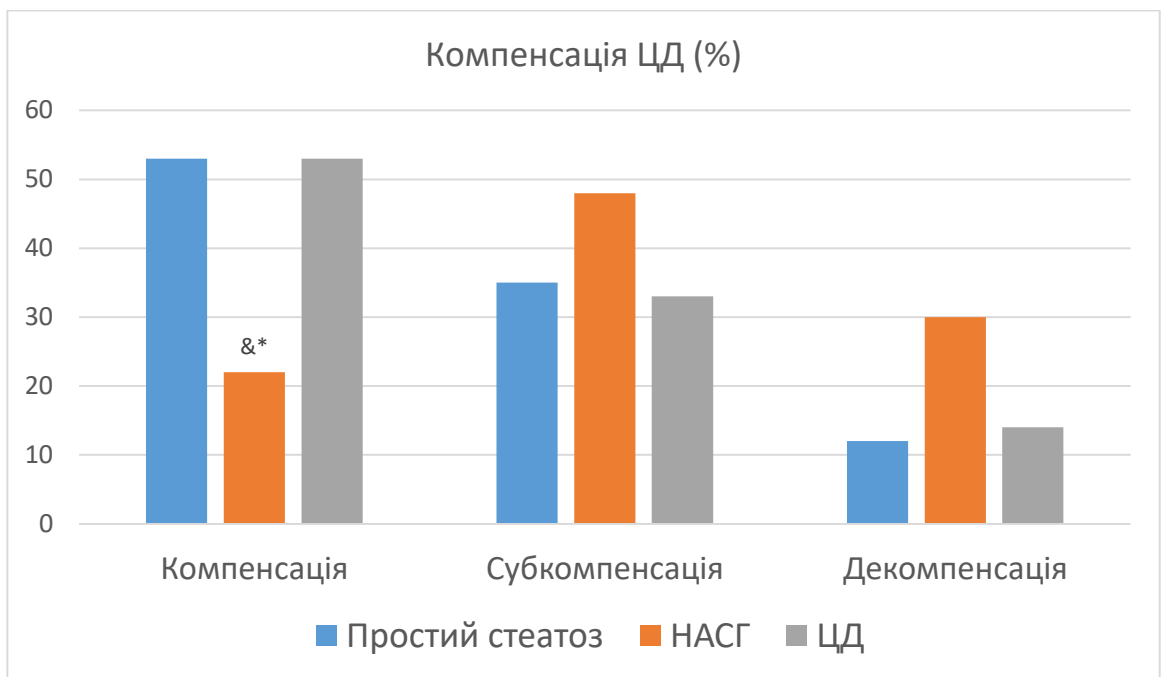
Розподіл хворих на НАЖХП залежно від стадії компенсації ЦД 2 (n/%)

Стадії компенсації	Група обстежених		
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	2-га група (ЦД2) (n = 30)
Компенсована	18 (52,9%)	6 (22,2%)* &	16 (53,4%)
Субкомпенсація	12 (35,3%)	13 (48,1%)	10 (33,3%)
Декомпенсація	4 (11,8%)	8 (29,7%)	4 (13,3%)

* $p < 0,05$ порівняно з простим стеатозом;

& $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

У пацієнтів із простим стеатозом (табл. 4.3, рис. 4.3), порівнюючи зі стеатогепатитом, більш ніж удвічі частіше виявляється компенсований діабет (OR = 0,42, ДІ 0,194–0,91, $p = 0,015$). Також компенсований діабет у хворих на НАСГ виявлявся рідше, ніж у 2-й групі порівняння (OR = 0,417, ДІ 0,191–0,91, $p = 0,016$). Водночас, незважаючи на майже втричі більшу частоту декомпенсації ЦД при НАСГ порівняно з простим стеатозом ця різниця не досягала суттєвого значення ($p = 0,082$).



& $p < 0,05$ порівняно з простим стеатозом;

* $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Рисунок 4.3. Розподіл обстежених із простим стеатозом та НАСГ залежно від компенсації ЦД 2

Отже, отримані нами дані свідчать про те, що частота виникнення НАЖХП та її прогресування у НАСГ частіше спостерігаються при більшій тривалості перебігу ЦД, а також у хворих з некомпенсованим ЦД.

Нами також проаналізовано клінічні особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів різних груп (табл. 4.4). Як ми вже зазначали у попередньому розділі, специфічних клінічних ознак НАЖХП немає, і здебільшого вона

характеризується малосимптомним або асимптомним перебігом. У хворих із простим стеатозом печінки найчастіше спостерігались відчуття важкості у правому підребер'ї (35,3%), диспептичні явища (26,5%), прояви астено-вегетативного синдрому (23,5%) та помірне збільшення печінки (20,6%).

Таблиця 4.4

Клінічні особливості перебігу НАЖХП та ЦД у пацієнтів різних груп (n/%)

Основні скарги	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
Відчуття важкості у правому підребер'ї	12 (35,3%)	14 (51,9%)	6 (30%)	5 (45,5%)
Біль у правому підребер'ї	2 (5,9%)	6 (22,2%)	2 (10%)	3 (27,3%)
Прояви астено-вегетативного синдрому	8 (23,5%)	23 (85,2%)*	8 (40%)	10 (90,9%)*
Диспептичні явища	9 (26,5%)	21 (77,8%)*	5 (25%)	7 (63,6%)*
Збільшення розмірів печінки при пальпації	7 (20,6%)	24 (88,9%)*	8 (40%)	9 (81,8%)*
АГ	15(44,1%)	14 (51,9%)	9 (45%)	7 (63,6%)

* $p < 0,05$ порівняно з простим стеатозом.

На відміну від цього, у більшості хворих на НАСГ як в основній групі, так і в 1-й групі порівняння, була клінічна симптоматика, найчастіше – відчуття важкості в правому підребер'ї (51,9% і 45,5%), астено-вегетативний синдром (85,2% і 90,9%) ($p < 0,001$ і $p = 0,006$), диспептичні явища (77,8% і 63,6%) ($p < 0,001$ і $p = 0,035$), збільшення розмірів печінки (88,9% і 81,8%) ($p < 0,001$ і $p = 0,026$) (рис. 4.4), причому три останні показники в обох групах значно відрізнялися від показників хворих із простим стеатозом. При аналізі симптоматики нами не знайдено суттєвих відмінностей у хворих як із простим

стеатозом, так і з НАСГ між основною групою та 1-ю групою порівняння ($p > 0,05$).



* $p < 0,05$ порівняно з простим стеатозом.

Рисунок 4.4. Розподіл обстежених із простим стеатозом та НАСГ залежно від збільшення печінки (%)

Також в обох групах хворих: при простому стеатозі майже в половини пацієнтів виявлялася артеріальна гіпертензія (АГ), а у хворих із НАСГ частота виявлення гіпертензії була ще вищою (51,9% і 63,6%), проте відмінності як усередині груп, так і між групами були несуттєві ($p > 0,05$).

4.2. Функціональний стан печінки у хворих на НАЖХП та ЦД2

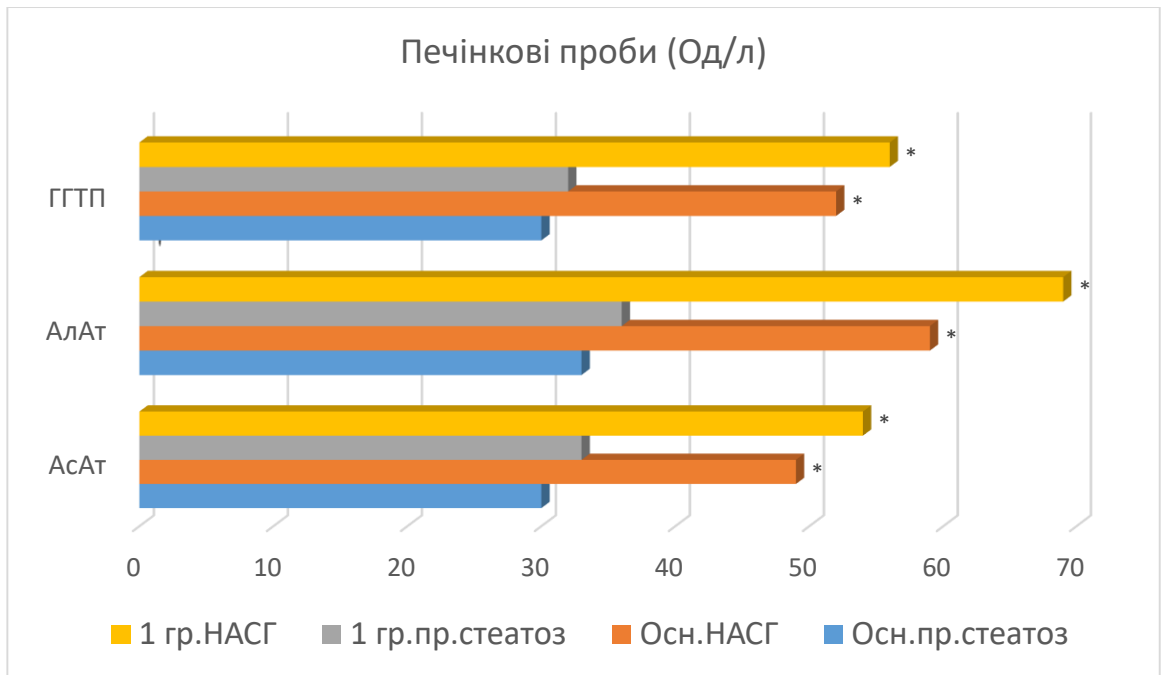
Ми проаналізували відмінності у функціональному стані печінки між пацієнтами з простим стеатозом та НАСГ у пацієнтів в основній групі, а також порівняли їхні показники з 1-ю групою порівняння (табл. 4.5).

Функціональні біохімічні печінкові проби у хворих на НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки, $M \pm m$

Показник	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
АсАт, Од/л	29,7 ± 2,5	4	3	
АлАт, Од/л	32,5 ± 2,7	5 8	3 7	
ГГТП, Од/л	3	5		5
Загальний білірубін, мкмоль/л		17,3 ± 1,7	1 4	1 6
Загальний білок, г/л		78,4 ± 5,3	7	7

* різниця статистично значуща ($p < 0,05$) між простим стеатозом та НАСГ.

Як видно з наведених даних (табл. 4.5 та рис. 4.5), в основній групі та 1-й групі порівняння є суттєві відмінності в активності трансаміназ та ГГТП між хворими з простим стеатозом та стеатогепатитом ($p < 0,001$). Водночас були відсутні значні відмінності в показниках білірубіну та загального білка ($p > 0,05$). Нами також не виявлено істотних відмінностей у показниках вивчених нами печінкових проб між основною групою та першою групою порівняння як під час порівняння хворих із простим стеатозом, так і під час порівняння хворих із НАСГ ($p > 0,05$), хоча у хворих без ЦД показники трансаміназ були дещо вищі (на 11% для АсАт і на 17% для АлАт), ніж в основній групі пацієнтів.



* $p < 0,001$ порівняно з простим стеатозом.

Рисунок 4.5. Функціональні біохімічні печінкові проби у хворих на НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки (Од/л)

Нами було також проведено обстеження детоксикаційної функції печінки у хворих на НАЖХП за допомогою ^{13}C -МДТ. Як вже було зазначено, ^{13}C -метацетиновий дихальний тест є методом визначення вираженості гепатоцелюлярної дисфункції у пацієнтів з різними хронічними захворюваннями печінки. Принцип методу заснований на тому, що ^{13}C -метацетин, який є похідним фенацетину, підлягає в печінці метаболічним перетворенням: ферментативному деметилюванню та декарбоксилюванню за участю мітросомальних ферментів цитохрома P450, внаслідок чого утворюється $^{13}\text{CO}_2$. Оскільки метаболізм субстрату перебігає за участю печінкових мітросомальних ферментів, є можливість аналізу функціонального стану мітросомальних ензимних систем печінки через концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ у повітрі, що видихається. Висновки щодо наявності або відсутності порушень функції печінки роблять спираючись на порівняння кривої сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ до закінчення 120 хвилини дослідження з кривими, які отримані при обстеженні здорових добровольців, які відображують верхню та

нижню межі норми. Референтне значення нормальної сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ % до закінчення 120 хвилини становить 20%–35%.

Згідно з результатами ^{13}C -МДТ, у 10 (16,7%) хворих основної групи та 6 хворих (19,4%) 1-ї групи порівняння було зафіксовано порушення функції печінки легкого ступеня. У таблицях 4.6, 4.7 та рис. 4.6 представлені результати ^{13}C -МДТ у хворих на НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки.

Таблиця 4.6

Частота порушень функції печінки за результатами ^{13}C -МДТ залежно від ступеня ураження печінки (n/%)

Показник	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
Норма	32 (94,1%)	19 (70,4%)	18 (90%)	
Легка дисфункція печінки	2 (5,9%)	8 (29,6%)*	2 (10%)	

* різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з простим стеатозом.

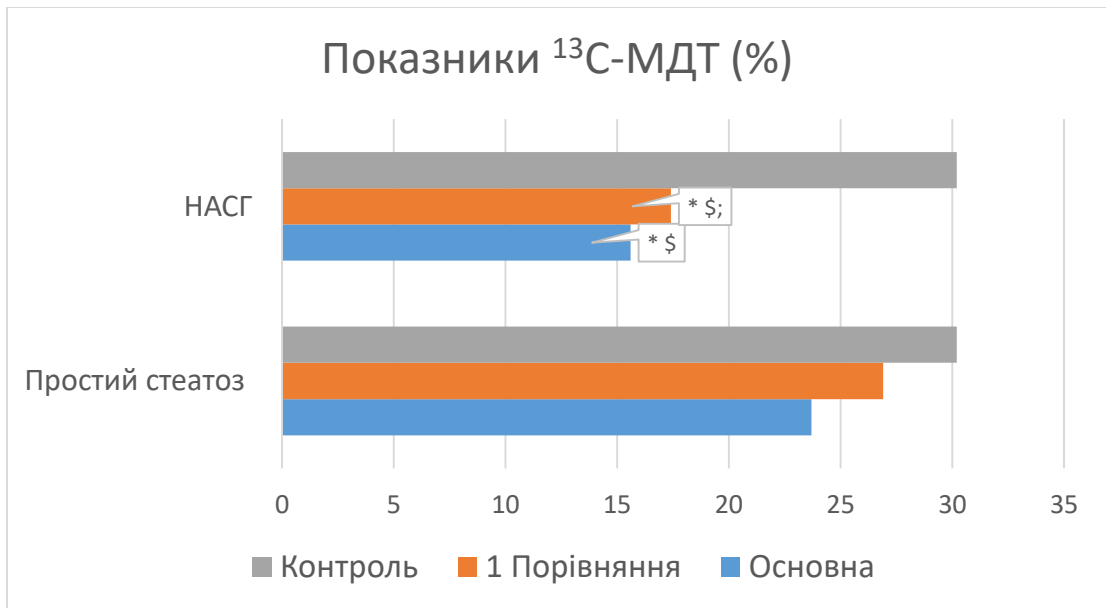
Як видно з наведених даних, в основній групі у хворих на НАСГ частота легкої дисфункції печінки виявлялася доволі частіше, ніж у хворих із простим стеатозом (OR = 5,037 ДІ 1,164–21,794; $p = 0,013$), а в 1-й групі порівняння в 3,5 раза частіше, проте в цій групі відмінності не досягали суттєвого значення ($p = 0,073$). Також не було значних відмінностей у частоті печінкової дисфункції між основною та 1-ю групою порівняння ($p > 0,05$).

Кількісні показники ^{13}C -МДТ у хворих на НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки (%)

Показник	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ % до закінчення 120 хвилини	23,7 ± 2,1	15,6 ± 2,9*	26,9 ± 2,2	17,4 ± 2,7*

* різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з простим стеатозом.

Як видно з таблиці 4.7 та рис. 4.6, в основній групі у хворих із НАСГ показник ^{13}C -МДТ був значно нижчим, ніж у пацієнтів із простим стеатозом ($p = 0,027$). У 1-й групі порівняння виявлено аналогічні відмінності ($p = 0,011$). Порівняно з контрольною групою практично здорових (показник ^{13}C -МДТ = $30,2 \pm 2,8$) в обох групах хворих із НАСГ показники тесту були значно нижчими ($p < 0,001$ та $p = 0,003$ відповідно), а порівняно з простим стеатозом суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). Також були відсутні істотні відмінності в показниках ^{13}C -МДТ між основною групою та 1-ю групою порівняння ($p > 0,05$).



* $p < 0,05$ порівняно з простим стеатозом;

\$ $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Рисунок 4.6. Кількісні показники ^{13}C -МДТ у хворих на НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки (%)

На рис. 4.7 представлені середні кумулятивні дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині у хворих зі зниженням детоксикаційної функції печінки легкого ступеня.

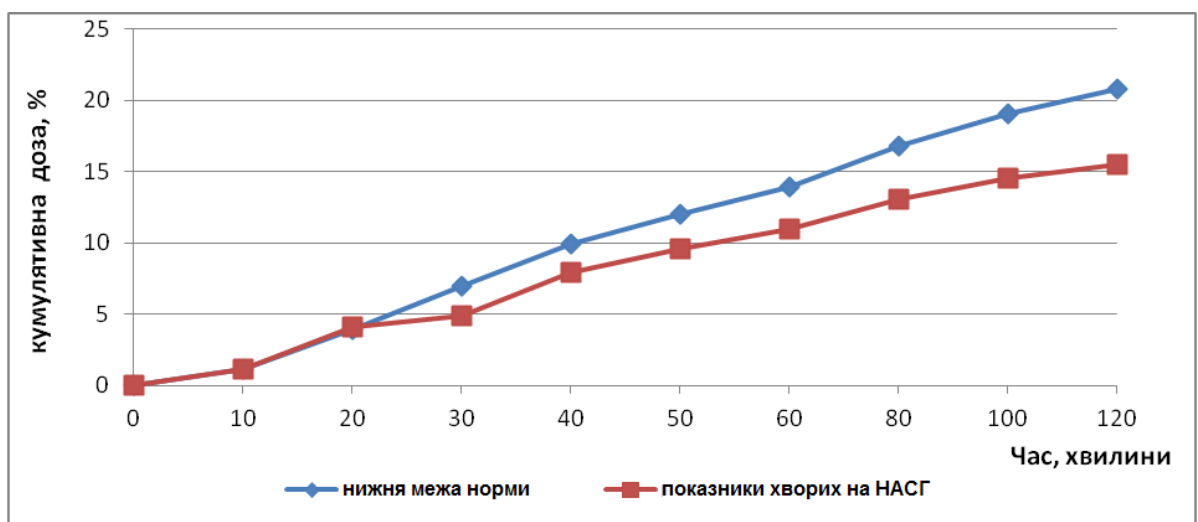


Рисунок 4.7. Середні результати ^{13}C -МДТ хворих на НАЖХП зі зниженням детоксикаційної функції печінки легкого ступеня

Слід зазначити, що в 4 (7,4%) хворих на простий стеатоз показники біохімічного аналізу крові (АлАт, АсАт, ГГТ та інші) перебували в межах норми, проте в них спостерігалось зниження детоксикаційної функції печінки помірного ступеня за результатами ^{13}C -МДТ. Цей факт пояснюється вищою чутливістю та специфічністю останнього порівняно з біохімічним аналізом крові.

4.3. Порушення ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП

Як зазначено в попередній главі, у хворих з НАЖХП на тлі ожиріння та ЦД2 виявлялися вірогідні ($p < 0,05$) порушення ліпідного спектра крові у вигляді підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності та зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності порівняно з даними групи контролю (табл. 3.8). Тому ми порівняли показники ліпідного обміну у хворих із простим стеатозом та НАСГ в основній групі та 1-й групі порівняння табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД залежно від ступеня ураження печінки $M \pm m$

Показник	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
ЗХС ммоль/л	5,38 ± 0,49	6,57 ± 0,43	5,82 ± 0,47	7,01 ± 0,55
ТГ, ммоль/л	2,50 ± 0,16	3,45 ± 0,33*	2,73 ± 0,19	3,65 ± 0,38 *
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 ± 0,09	0,87 ± 0,08*	1,16 ± 0,08	0,83 ± 0,1*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,51 ± 0,22	4,65 ± 0,29*	3,64 ± 0,24	4,82 ± 0,31 *

* різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з простим стеатозом і НАСГ.

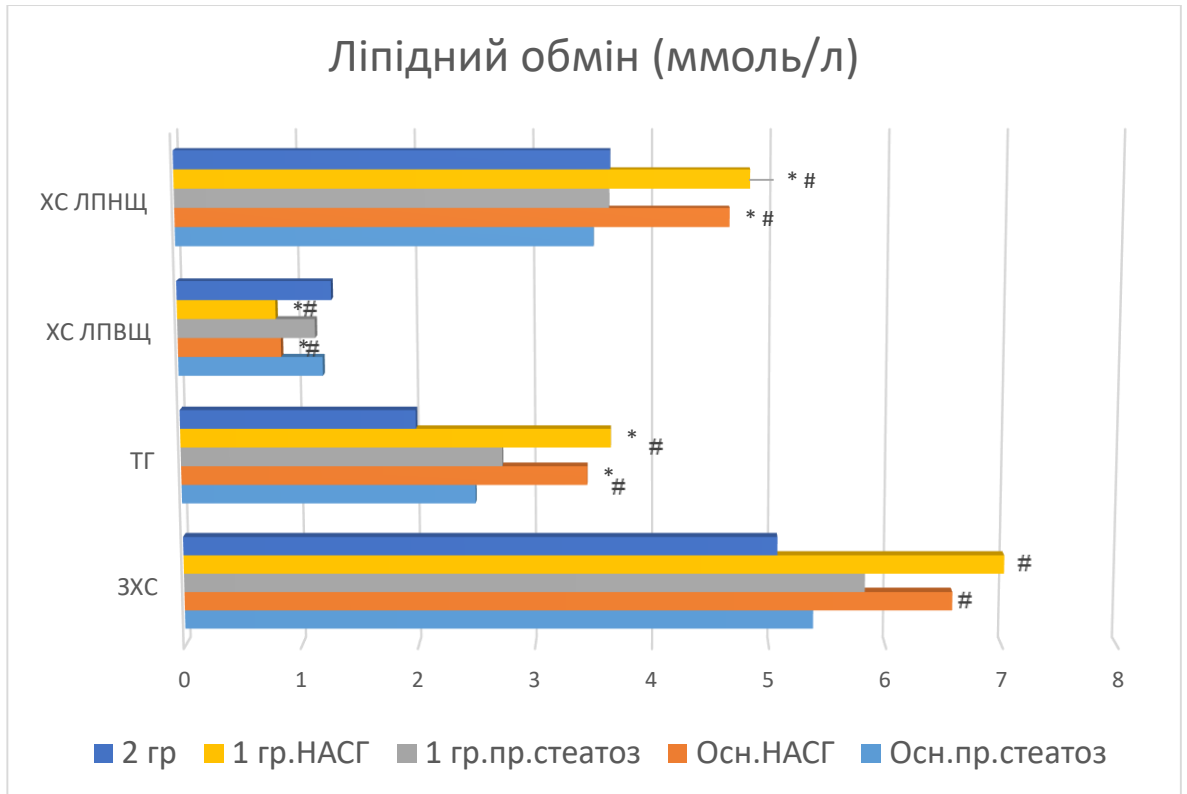
Як видно з табл. 4.8 та рис. 4.8, вміст загального холестерину у хворих із простим стеатозом і НАСГ в основній групі та 1-й групі порівняння суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$). Водночас в основній групі у хворих із НАСГ загальний ХС був значно вище, ніж у хворих 2-ї групи порівняння ($p = 0,013$).

Вміст ТГ при НАСГ був суттєво вищим, ніж при простому стеатозі в обох групах хворих із НАЖХП ($p = 0,012$ та $p = 0,043$ відповідно). Також рівень ТГ при НАСГ у хворих в основній групі був значно вищим, ніж у 2-й групі порівняння ($p < 0,001$).

Кількість ХС ЛПВЩ у хворих із НАСГ в обох групах була нижчою, ніж у пацієнтів із простим стеатозом у цих самих групах ($p = 0,005$ та $p = 0,016$ відповідно). Порівняно з хворими 2-ї групи рівень цих ліпопротеїдів був також нижчим при НАСГ ($p = 0,031$).

Рівень ХС ЛПНЩ при НАСГ виявився вищим, ніж при простому стеатозі в обох групах хворих із НАЖХП ($p = 0,0027$ та $p = 0,005$). Порівняно з хворими на ЦД без ураження печінки при НАСГ в основній групі вміст ХС ЛПНЩ був вищим ($p = 0,013$).

Водночас у хворих із простим стеатозом та НАСГ між основною та 1-ю групою порівняння не було суттєвих відмінностей у показниках ліпідного обміну ($p > 0,05$).



* $p < 0,05$ у порівняно з простим стеатозом;

$p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою порівняння.

Рисунок 4.8. Показники ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД залежно від ступеня ураження печінки (ммоль/л)

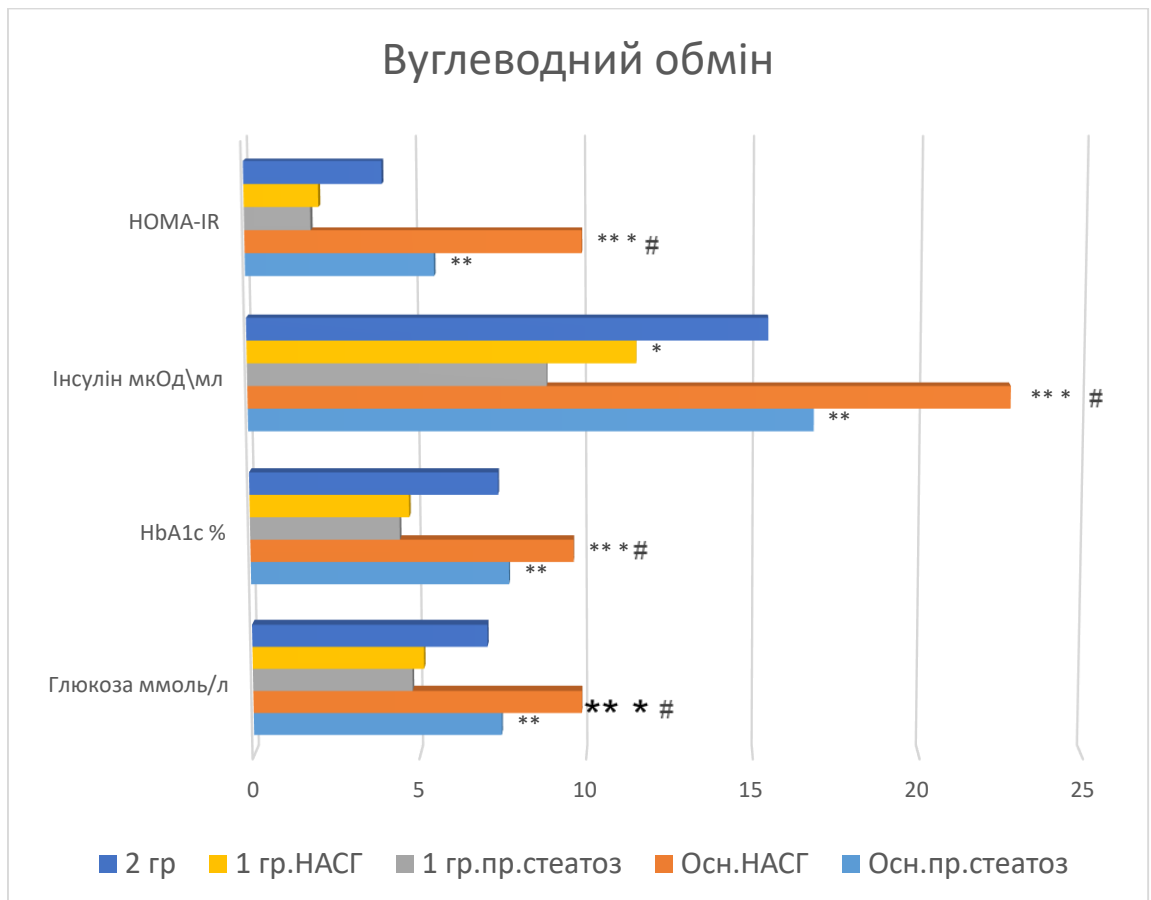
Як було зазначено в попередньому розділі, в обох групах хворих на ЦД закономірно спостерігалися зміни у всіх вивчених показниках вуглеводного обміну, втім і в пацієнтів із НАЖХП без діабету виявлено ознаки гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Тому ми вивчили основні показники вуглеводного обміну у хворих із простим стеатозом та НАСГ в основній групі та порівняли з аналогічними показниками хворих без діабету в 1-й групі порівняння та без НАЖХП у другій (табл. 4.9 та рис. 4.9).

Показники вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД залежно від ступеня ураження печінки $M \pm m$

Показник	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	7,46 ± 0,57**	9,87 ± 0,62* **	4,79 ± 0,33	5,14 ± 0,42
НbA1c,%	7,71 ± 0,32**	9,64 ± 0,41* **	4,46 ± 0,40	4,75 ± 0,43
Інсулін, мкОд/мл	16,78 ± 0,61**	22,66 ± 0,74* **	8,87 ± 0,51	11,52 ± 0,60*
НОМА-IR	5,57 ± 0,51**	9,92 ± 0,55* **	1,95 ± 0,39	2,19 ± 0,46

* різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з простим стеатозом та НАСГ;

** різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою хворих.



* різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з простим стеатозом та НАСГ;

** різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою хворих;

різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з 2-ю групою хворих.

Рисунок 4.9. Показники вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД залежно від ступеня ураження печінки

Як видно з наведених у табл. 4.9 та рис. 4.9 даних, у хворих з НАСГ в основній групі вміст тощакової глюкози був значно вищим, ніж при простому стеатозі ($p = 0,006$). Цілком природно, що цей показник перевищував аналогічний показник у хворих із простим стеатозом та НАСГ у хворих 1-й групі порівняння ($p < 0,001$). Також необхідно зазначити, що при НАСГ в основній групі показник глюкози натщесерце виявився вищим, ніж у хворих у 2-й групі порівняння ($p < 0,001$). Водночас були відсутні суттєві відмінності цього показника між хворими з простим стеатозом в основній групі та хворими 2-ї групи порівняння та між хворими з простим стеатозом та НАСГ за відсутності ЦД у хворих 1-ї групи порівняння ($p > 0,05$).

Рівень HbA1c у хворих із НАСГ в основній групі перевищував значення у хворих із простим стеатозом у цій групі ($p < 0,001$). Також рівень HbA1c у хворих основної групи був вищим, ніж в аналогічних хворих 1-ї групи порівняння ($p < 0,001$), а при НАСГ вище ніж у хворих 2-ї групи ($p < 0,001$). Водночас були відсутні суттєві відмінності між цим показником у хворих з простим стеатозом і НАСГ у 1-й групі порівняння ($p > 0,05$).

Вміст тощакового інсуліну у хворих із НАСГ в основній групі та 1-й групі порівняння значно перевищував його рівень при простому стеатозі у відповідній групі хворих ($p < 0,001$ та $p = 0,002$). Також цей показник при НАСГ в основній групі був вищим, ніж у хворих на ЦД без ураження печінки в 2-й групі порівняння ($p < 0,001$). Нами не виявлено суттєвих відмінностей

у вмісті тощакового інсуліну між хворими з простим стеатозом в основній групі та хворими 2-ї групи порівняння, а також між простим стеатозом та НАСГ у 1-й групі порівняння ($p > 0,05$).

В основній групі індекс НОМА-IR також був вищим у хворих на НАСГ, ніж при простому стеатозі ($p < 0,001$). У цій групі він також перевищував аналогічні показники хворих 1-ї групи порівняння, а також при НАСГ був вищим, ніж у хворих 2-ї групи порівняння ($p < 0,001$).

Водночас у 1-й групі порівняння у хворих без ЦД були відсутні суттєві відмінності в показниках вуглеводного обміну (окрім тощакового інсуліну) між хворими з НАСГ і простим стеатозом ($p > 0,05$).

4.4. Сонографічна семіотика обстежених хворих на НАЖХП

Як було показано в попередньому розділі, у хворих основної групи та у 1-й групі порівняння при сонографічному дослідженні були виявлені стеатометричні ознаки жирової хвороби печінки, а у хворих в основній групі еластографія показала наявність фіброзу.

Ультразвукові ознаки НАЖХП включали в себе: збільшення розмірів печінки; дифузне, однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка»); ефект дистального затухання ехосигналу; нечіткість судинного рисунку, деяке розширення портальних судин; підвищення коефіцієнту загасання ультразвуку залежно від ступеня стеатозу; підвищення жорсткості печінки залежно від ступеня фіброзу (рис. 4.10–4.13).



Рисунок 4.10. УЗД хворої М., 63 роки з НАЖХП. Візуалізується «біла печінка» – дифузне однорідне підвищення ехогенності органа, стінка печінкової вени не візуалізується (стеатоз легкого ступеня)

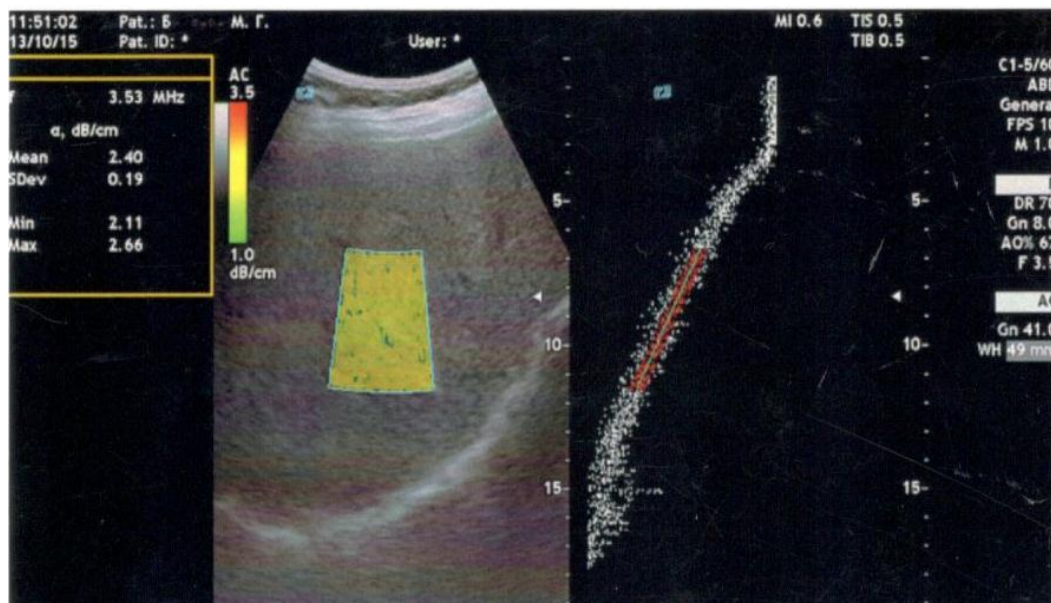


Рисунок 4.11. УЗД та стеатометрія печінки хворого О., 63 роки з ЦД 2 та НАЖХП. Візуалізується гіперехоренна печінка, наявність ефекту дистального загасання ехосигналу (середній ступінь стеатозу)

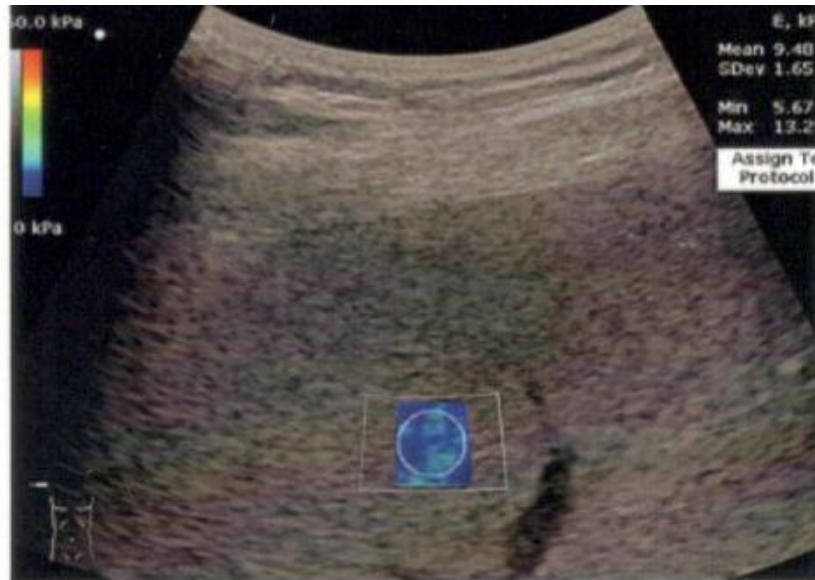


Рисунок 4.12. Зсувнохвильова еластографія печінки пацієнта С., 60 років з ЦД 2 та НАСГ. Чітко візуалізується гіперехогенність тканин печінки та помірне розширення печінкових вен. Жорсткість печінки – 9,40 кПа (відповідає фіброзу печінки F3)

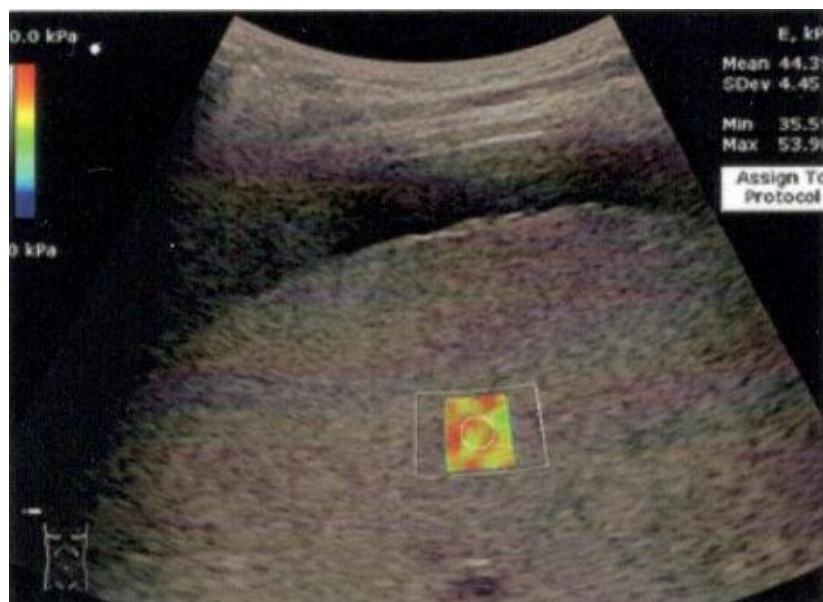


Рисунок 4.13. Зсувнохвильова еластографія печінки пацієнта С., 60 років з ЦД 2 та НАСГ. Чітко візуалізується гіперехогенність тканин печінки та помірне розширення печінкових вен. Жорсткість печінки – 9,40 кПа (відповідає фіброзу печінки F3)

В таблицях 4.10, 4.11 наведено кількісні показники ступеня жирової інфільтрації печінки та фіброзу у хворих на НАЖХП, що були отримані при проведенні стеатометрії та еластографії відповідно.

Таблиця 4.10

Кількісні показники стеатозу та фіброзу печінки у хворих на НАЖХП

Показник	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
Коефіцієнт загасання ультразвука CAP (дБ/м)	2,69 ± 0,02	2,80 ± 0,02*	2,71 ± 0,03	2,75 ± 0,04
Жорсткість печінки (показник фіброзу за METAVIR), кПа	5,32 ± 0,57	8,24 ± 0,74*	4,57 ± 0,59	7,42 ± 0,77 *

* різниця статистично значуща ($p < 0,01$) порівняно з простим стеатозом

Як видно з наведених у таблиці 4.10 даних, в основній групі хворих відзначалися значно вищі показники стеатометрії при НАСГ порівняно з простим стеатозом ($p < 0,001$). Водночас у першій групі порівняння були відсутні суттєві відмінності в показниках стеатометрії між хворими з простим стеатозом і НАСГ ($p > 0,05$). Також були відсутні значні відмінності у вираженості стеатозу між хворими цих двох груп ($p > 0,05$).

У хворих із НАСГ в основній та 1-й групі порівняння показники еластографії значно перевищують аналогічний показник хворих із простим стеатозом ($p = 0,003$ та $p = 0,007$ відповідно). І хоча жорсткість печінки у хворих основної групи (здебільшого при НАСГ – на 11,5%) перевищувала показники 1-ї групи порівняння, суттєвого значення вони не досягли ($p > 0,05$).

Таблиця 4.11

Частота стеатозу та фіброзу в різних групах хворих на НАЖХП
залежно від ступеня ураження печінки (n/%)

Показник	Основна група		1-ша порівняння	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
S1	16 (47,1%)	2 (7,4%)*	8 (40%)	2 (18,2%)
S2	13 (38,2%)	14 (51,9%)	8 (40%)	4 (36,4%)
S3	5 (14,7%)	11 (40,7%)*	4 (20%)	5 (45,4%)
F0	26 (76,5%)	–	18 (90%)	–
F1	8 (23,5%)	9 (33,3%)	2 (10%)	6 (54,5%)
F2	–	12 (44,5%)*	–	4 (36,4%)*
F3	–	6 (22,2%)*	–	1 (9,1%)*

* різниця статистично значуща ($p < 0,01$) порівняно з простим стеатозом

Як видно з наведених у таблиці 4.11 даних, в основній групі у хворих із НАСГ порівняно з пацієнтами з простим стеатозом рідше зустрічався стеатоз 1 ст. ($OR = 0,157$, ДІ 0,04–0,626, $p < 0,001$) та частіше стеатоз 3 ст. ($OR = 2,77$, ДІ 1,095–7,012, $p = 0,022$). У першій групі порівняння відмінності в ступені стеатозу між пацієнтами з простим стеатозом та НАСГ не досягали значної різниці ($p > 0,05$).

При оцінці ступеня фіброзу печінки нами було показано відсутність стадії F0 у пацієнтів із НАСГ порівняно з простим стеатозом і, своєю чергою, відсутність при простому стеатозі стадій F2 і F3, причому така різниця зафіксована як в основній групі, так і в 1-й групі порівняння.

Отже, у хворих із НАЖХП у поєднанні з ЦД2 нами виявлено такі відмінності НАСГ від простого стеатозу. При НАСГ частіше зустрічалося ожиріння 3 ст., відзначалася більша тривалість ЦД2 і частіше виявлявся некомпенсований діабет (декомпенсація + субкомпенсація). Серед клінічних проявів при НАСГ найчастіше зустрічався астено-вегетативний та диспептичний синдром, а при об'єктивному обстеженні пальпувалася збільшена печінка. Цілком природно, що при аналізі лабораторних змін у групі з НАСГ була вища активність трансаміназ і ГГТП, а також зниження функції

печінки за даними ^{13}C -МДТ. Серед лабораторних показників ліпідного обміну було виявлено підвищення вмісту ТГ та ХС ЛПНЩ, а також зниження ХС ЛПВЩ. З лабораторних маркерів порушення вуглеводного обміну у цих пацієнтів виявлено вищий рівень тощакової глюкози та інсуліну, HbA_{1c} та індексу НОМА-IR. При стеатометрії у хворих на НАСГ частіше був виражений стеатоз S3, а при еластографії більш виражена жорсткість печінкової паренхіми та фіброз F2 та F3.

У хворих із НАСГ без ЦД2 (1-ша група порівняння) відзначалася значно більша маса тіла, ніж при простому стеатозі. На відміну від основної групи, вони не мали такого фактора ризику, як ЦД. З клінічних проявів так само, як і в основній групі, частіше зустрічався астено-вегетативний і диспептичний синдром і пальпувалася збільшена печінка. З лабораторних показників значно вище, ніж при простому стеатозі, підвищувалась активність трансаміназ, ГГТП і була гіршою функція печінки за даними ^{13}C -МДТ. У цих хворих виявлялися ті самі, що й в основній групі, зміни ліпідного обміну. З показників вуглеводного обміну при НАСГ порівняно з простим стеатозом вищим був лише рівень тощакового інсуліну. При сонографічному дослідженні у хворих із НАСГ частіше, ніж при простому стеатозі, виявляли збільшення жорсткості печінки як прояв фіброзу F2 і F3.

Порівнюючи хворих в основній групі з НАСГ та простим стеатозом з хворими з ізольованим ЦД2 без ураження печінки виявлені такі особливості. При НАСГ відзначалася більша тривалість ЦД (більше 10 років) та більша частота виявлення некомпенсованого діабету. З лабораторних показників ліпідного обміну у хворих на НАСГ частіше відзначався вищий рівень загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та нижчий ХС ЛПВЩ. При порівнянні показників вуглеводного обміну при НАСГ значно вище, ніж у 2-й групі порівняння, рівень тощакової глюкози, HbA_{1c}, тощакового інсуліну та індексу НОМА-IR, що відображає тяжчий перебіг ЦД2.

РОЗДІЛ 5

ЧАСТОТА ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ ТА СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

5.1. Частота кишкового дисбіозу та СНБР у хворих на НАЖХП

Згідно з сучасними уявленнями захворювання кишківника є однією з вагомих причин ініціації та підтримання хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) у людини [181]. Це може бути пов'язано з порушенням всмоктувальної та перетравлюючої функцій кишківника, коли відбувається накопичення недоокислених та неповністю перероблених продуктів метаболізму, зниженням його бар'єрної функції, що сприяє підвищенню кишкової проникності та формуванню так званого синдрому негерметичної кишки [88, 174]. Внаслідок цього в портальну систему кишківника постійно потрапляють неповністю гідролізовані пептиди та білки, бактерії та їхні токсини, у тому числі й ендотоксин, які мають властивості антигенів. Тобто в патогенезі переважної більшості ХДЗП певну роль відіграє розвиток ендогенної інтоксикації, яка розглядається як неспецифічний синдром, що виникає внаслідок недостатньої інактивації ендогенних токсинів, порушення роботи систем детоксикації, зокрема зниження дезінтоксикаційної функції кишківника, накопичення надлишку проміжних та кінцевих метаболітів в організмі, блокування клітинних мембран [24, 88, 174].

Отже, в останні роки велике значення в патогенезі ХДЗП, зокрема НАЖХП, надається порушенням функції кишківника. Печінка, що збирає більшу частину крові від кишківника через портальну вену, є одним із органів, який найбільше схильний до токсичного впливу КМ, включаючи самих мікроорганізмів та продукти їх життєдіяльності. Як відомо, печінка й кишківник тісно взаємопов'язані, оскільки продукти, що синтезуються печінкою, засвоюються в кишківнику, а біля 70% крові, що проходить через

портальну вену й печінку, забезпечується венозним відтоком із кишківника. Додаткові порушення нормального кишкового бар'єра призводять до підсилення впливу токсичних факторів на печінку, а дисфункція печінки сама по собі може викликати кишкові розлади [57].

Дослідження останніх років свідчать про те, що ключову роль у нормальній взаємодії печінки та кишківника, включаючи розвиток НАЖХП, можуть відігравати різні порушення КМ, що вперше були описані В. Hoefert ще понад 80 років тому. До них належать: кишковий дисбіоз – дисбаланс кишкової мікробіоти, що асоціюється з поганими для хазяїна наслідками, а також СНБР у тонкій кишці, що виявляється у 20%–75% хворих на ХДЗП [35, 44, 196].

СНБР традиційно визначається як обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки понад 10^3 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл кишкового вмісту за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, що надходить з верхніх відділів ШКТ або внаслідок ретроградної транслокації умовно-патогенної мікробіоти товстої кишки. Сьогодні СНБР розглядають як одну з найважливіших причин, через яку КМ діє на печінку. У пацієнтів з ХДЗП часто є фактори, що спричиняють розвиток СНБР, такі як порушення моторики тонкої кишки, підвищення кишкової проникності та повільний кишковий транзит. Зміни моторики шлунка та кишківника в пацієнтів із НАЖХП, особливо на тлі ЦД, пов'язують із дисфункцією автономної нервової системи, змінами кишкової проникності, кишкового бар'єра, порушенням рівня нейропептидів та/або прозапальних цитокинів та дією запальних медіаторів на нервово-м'язовий апарат ШКТ [181]. Усі ці зміни приводять до порушень, що пов'язують моторику кишківника, стаз, підвищену кишкову проникність і транслокацію бактерій та ендотоксинів з розвитком і прогресією ХДЗП та їх ускладнень.

Різними дослідженнями встановлено підвищену кишкову проникність і високу частоту СНБР у хворих на НАЖХП, які асоціюються з тяжкістю стеатозу [35, 196]. Хоча патогенетичний зв'язок між СНБР, розвитком

і прогресуванням НАСГ ще до кінця не вивчений, однак спонукає задуматися про його ключову роль. На жаль, поки що доказових даних відносно ролі супутніх уражень кишківника та змін КМ у патогенезі ХДЗП, зокрема НАЖХП, у хворих на ЦД2, недостатньо, тому в цьому напрямі потрібні подальші дослідження.

На першому етапі обстеження методом ПЛР 16S rRNA-праймерів ми оцінили відсотковий вміст основних філотипів кишкових мікроорганізмів – *Bacteroidetes*, *Firmicutes* (і їх співвідношення), *Actinobacteria*, а також інших представників. Нами було обстежено 54 хворих на простий стеатоз (34 з ЦД2 та 20 без) та 38 з НАСГ (27 з діабетом та 11 без), 30 хворих на ЦД2 без патології печінки та 30 здорових людей. Відомо, що в Європейських країнах у товстокишковій флорі переважають філотипи *Firmicutes* та *Bacteroidetes*. Україна не є винятком, хоча показано, що співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* може змінюватись при зміні пори року та залежати від характеру харчування [189]. Згідно з нашими даними (табл. 5.1), у здорових людей майже 80% кишкового мікробіому представлені філотипами *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, причому дещо переважають *Bacteroidetes*. Водночас, за даними дослідників із Харкова, у фекаліях здорових людей незначно переважали представники *Firmicutes* [16].

Таблиця 5.1

Філотипи фекальних мікроорганізмів (%) у досліджуваних групах
M(IQR) (Міжквартильний розмах)

Тип бактерій	Основна група (n = 61)	1-ша порівняння (n = 31)	2-га порівняння (n = 30)	Контроль (n = 30)
<i>Firmicutes</i>	42,6 (34,9–51,5)	47,5 (39,7–52,4)	34,2 (26,6–41,3)	35,8 (28,7–42,4)

<i>Bacteroidetes</i>	13,5 * [@] (7,8–20,7)	21,4* (16,8–27,3)	32,9 (24,2–39,7)	42,4 (36,9–45,2)
<i>Actinobacteria</i>	29,0* ^{#@} (21,5–38,9)	19,6 (13,8–21,2)	17,5 (11,8–22,3)	14,6 (9,5–18,4)
Інші	15,2* (12,1–19,3)	11,7 (8,2–15,4)	15,9* (11,8–20,6)	7,1 (4,5–10,2)
<i>F/B</i>	3,22* ^{#@} (2,40–5,87)	2,28* (1,92–2,30)	1,05 (0,90–1,18)	0,89 (0,73–1,11)

* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

$p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою;

@ $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Як видно з табл. 5.1 та рис. 5.1–5.5, в основній групі у хворих з НАЖХП та ЦД2 порівняно з контрольною групою спостерігається суттєве збільшення вмісту *Actinobacteria* та інших мікроорганізмів при зниженні кількості мікроорганізмів філотипу *Bacteroidetes*, що супроводжувалося значним збільшенням співвідношення мікроорганізмів філотипів *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$). Це співвідношення в основній групі виявилось вищим, ніж у хворих 1-ї та 2-ї груп порівняння ($p < 0,05$). Також у хворих основної групи відзначалося зниження вмісту мікроорганізмів філі *Bacteroidetes* порівняно з хворими 1-ї та 2-ї груп порівняння ($p < 0,05$). Так само у 1-й групі порівняння у хворих з ізольованою НАЖХП нами виявлено зниження вмісту *Bacteroidetes* і збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У другій групі порівняння у хворих на ЦД2 відзначалося підвищення вмісту інших мікроорганізмів порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

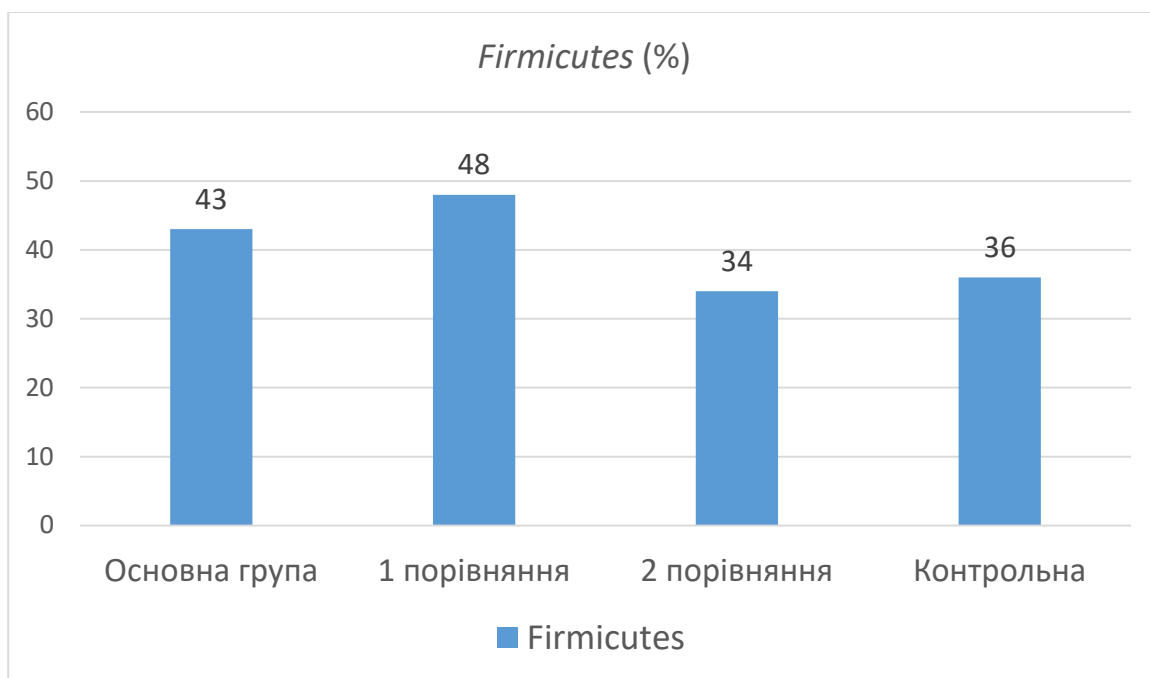
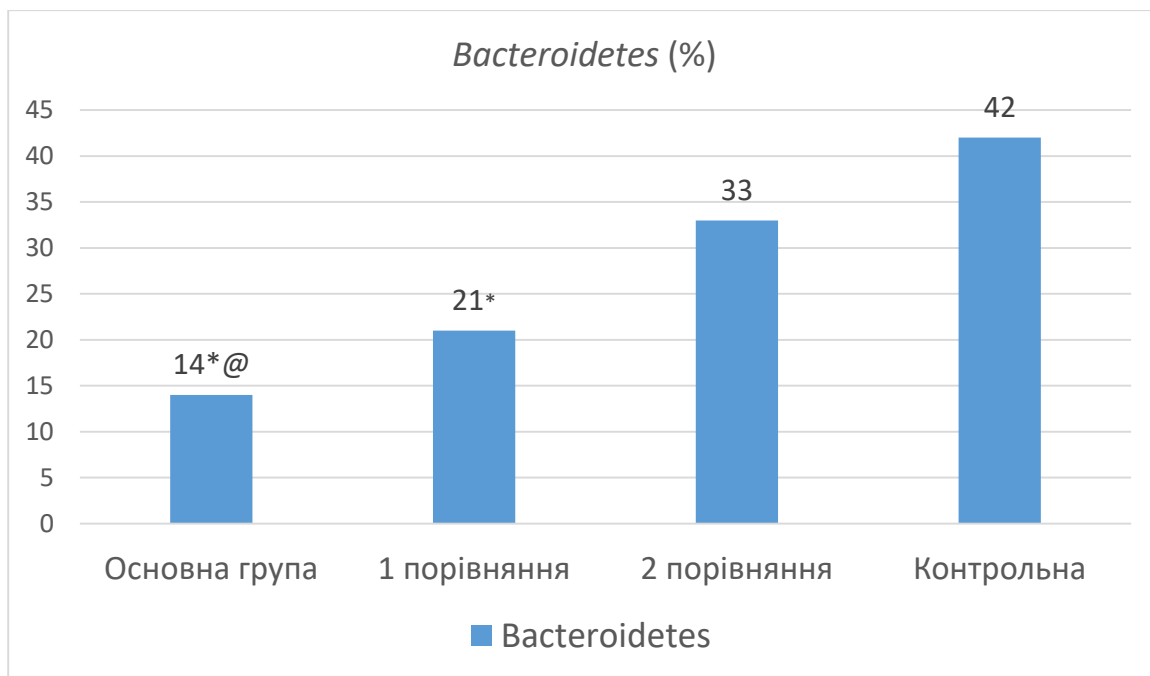


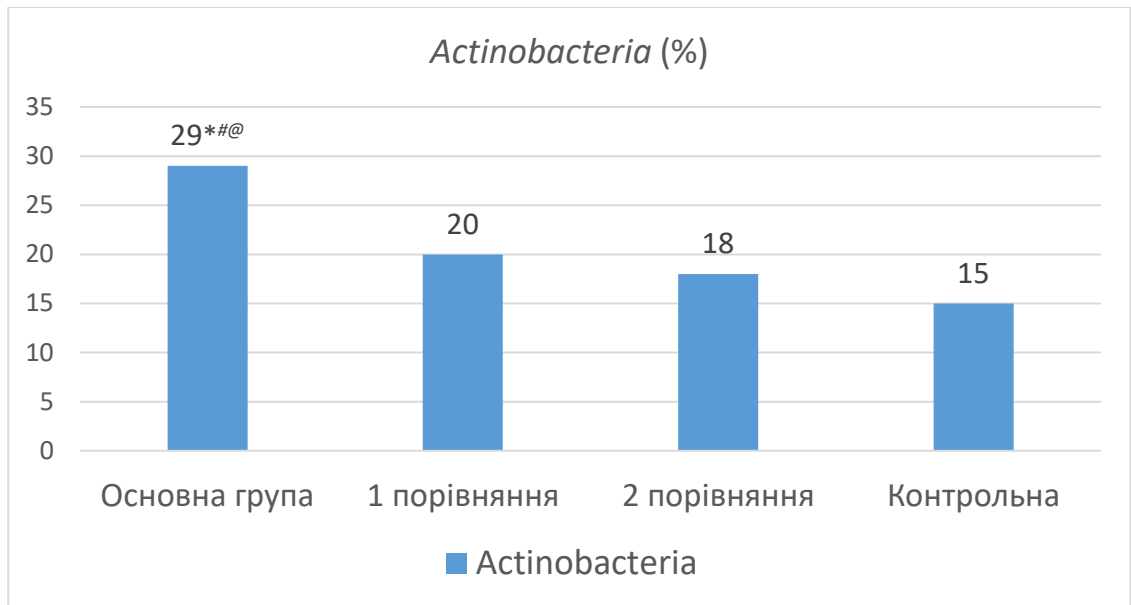
Рисунок 5.1. Вміст (%) мікроорганізмів філотипу *Firmicutes* (за даними ПЛР 16S rRNA) у хворих у досліджуваних групах



* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

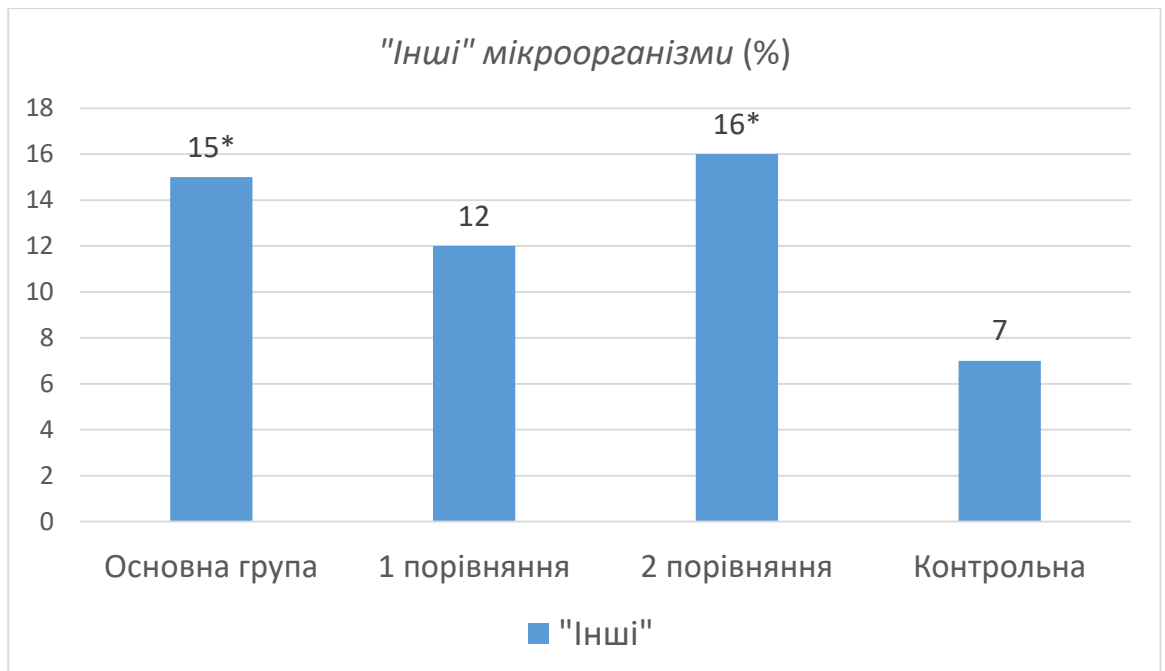
@ $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Рисунок 5.2. Вміст (%) мікроорганізмів філотипу *Bacteroidetes* (за даними ПЛР 16S rRNA) у хворих у досліджуваних групах



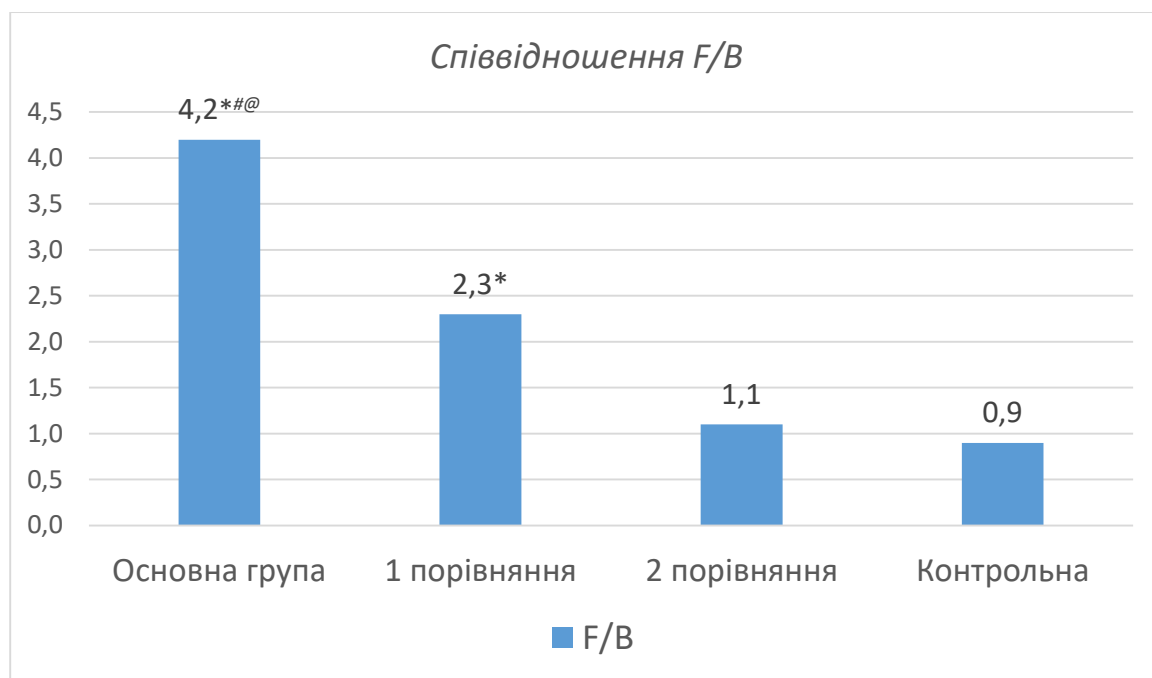
* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;
 # $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою;
 @ $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Рисунок 5.3. Вміст (%) мікроорганізмів філотипу *Actinobacteria* (за даними ПЛР 16S rRNA) у хворих у досліджуваних групах



* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Рисунок 5.4. Вміст (%) інших мікроорганізмів (за даними ПЛР 16S rRNA) у хворих у досліджуваних групах



* $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

$p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою;

@ $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою.

Рисунок 5.5. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (за даними ПЛР 16S rRNA) у хворих в досліджуваних групах

У Латиноамериканському дослідженні показано, що у хворих на ЦД переважали такі філи мікроорганізмів як *Prevotella*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* та *Bacteroidetes*, причому кількість *Firmicutes* та *Clostridia* знижена порівняно зі здоровими людьми. У пацієнтів з декомпенсаціями діабету відзначалися більш виражені зміни складу кишкової мікробіоти [83]. Водночас у фінській популяції хворих на діабет було виявлено підвищення кількості мікроорганізмів роду *Clostridia* [169].

Для детальнішого вивчення складу товстокишкової флори ми у всіх наших пацієнтів провели мікробіологічне дослідження калу. При цьому ми визначали ступінь кишкового дисбіозу за Р. В. Епштейн-Литвак та Ф. Л. Вільшанською, а також частоту виявлення в калі основних сапрофітних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Заради сумарної оцінки зміни складу

тонкокишкових мікроорганізмів ми робили H₂-лактолозний дихальний тест на наявність СНБР.

У таблиці 5.2 та на рис. 5.6 і 5.7 представлена частота кишкового дисбіозу у хворих на НАЖХП.

Таблиця 5.2

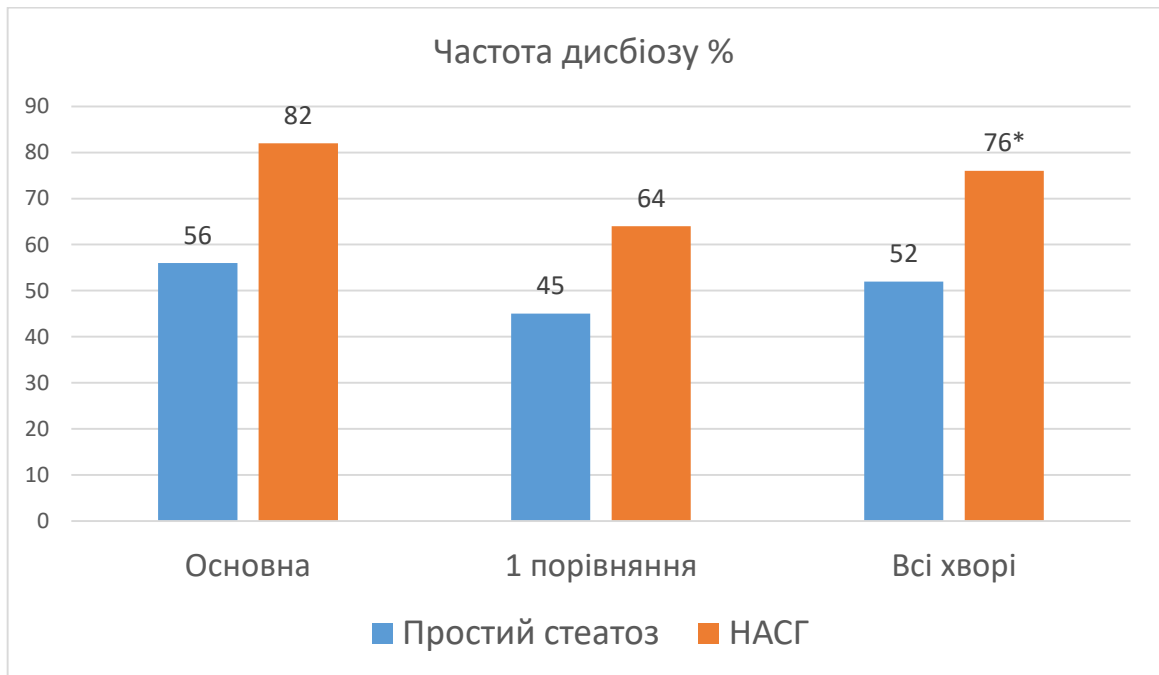
Частота порушень КМ у хворих на НАЖХП

Основний чинник	Основна група (n = 61)		1-ша порівняння (n = 31)	
	Простий стеатоз (n = 34)	НАСГ (n = 27)	Простий стеатоз (n = 20)	НАСГ (n = 11)
Дисбіоз кишківника, у тому числі:	19 (55,9%)	22 (81,5%)	9 (45%)	7 (63,6%)
Дисбіоз I ст.	10 (52,7%)	6 (27,3%)	5 (55,6%)	1 (14,3%)
Дисбіоз II ст.	6 (31,5%)	9 (40,9%)	3 (33,3%)	4 (57,1%)
Дисбіоз III ст.	3 (15,8%)	7 (31,8%)	1 (11,1%)	2 (28,6%)
СНБР	12 (35,3%)*	17 (63,0%)	6 (30%)	5 (45,5%)

* $p < 0,05$ порівняно між хворими в основній групі.

Як видно з наведених даних, кишковий дисбіоз частіше зустрічається у хворих з НАСГ, ніж при простому стеатозі, проте ці зміни не досягали суттєвого значення ($p > 0,05$). Водночас при підрахунку сумарної поширеності ураження печінки в основній та 1-й групі порівняння хворих на НАЖХП відмінності досягли істотного значення ($p = 0,018$). Крім того, у хворих із НАСГ частіше, ніж при простому стеатозі, виявляється СНБР, причому

значні відмінності ми виявили як у групі хворих з ЦД2 ($p = 0,032$), так і при сумарній оцінці у двох групах хворих на НАЖХП ($p = 0,02$). Також у хворих із НАСГ більш ніж удвічі частіше, ніж при простому стеатозі, виявлявся дисбіоз III ст., проте відмінності не були значними ($p > 0,05$).



* $p < 0,02$ порівняно з простим стеатозом

Рисунок 5.6. Частота кишкового дисбіозу

(за даними мікробіологічного дослідження калу) у хворих на НАЖХП

Отже, у міру прогресування НАЖХП та зростання її тяжкості частота дисбіотичних розладів та їх тяжкість зростала, що свідчить про їх можливу патогенетичну роль при цій патології.

На рис. 5.7 представлена частота реєстрації кількісних змін облігатної та умовно-патогенної мікрофлори кишківника у хворих на НАЖХП.

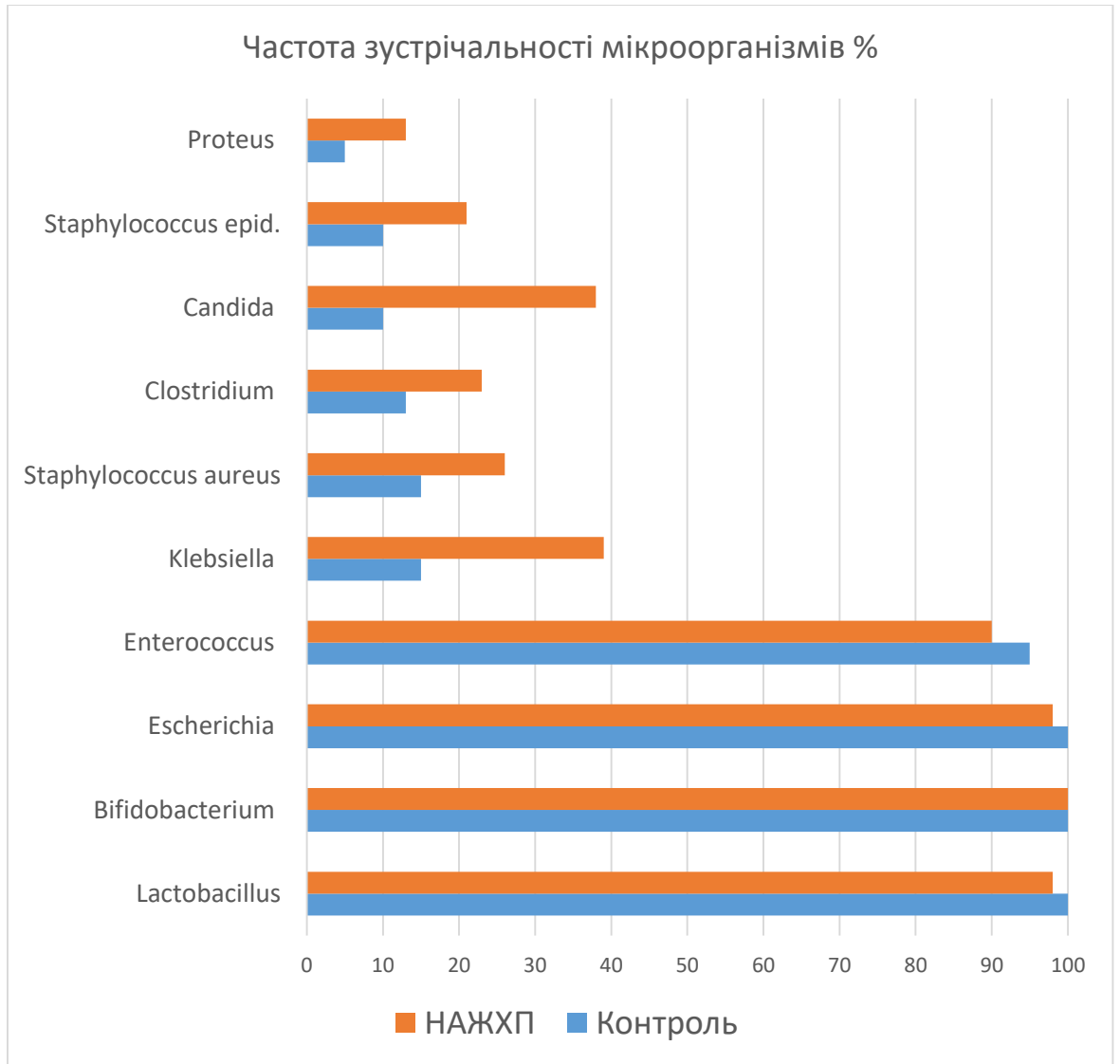


Рисунок 5.7. Частота реєстрації кількісних змін облигатної та умовно-патогенної кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП

У контрольній групі здорових людей частота виявлення *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Escherichia* становила 100%, *Enterococcus* – 95%, *Klebsiella* – 15%, *Staphylococcus aureus* – 15%, *Clostridium* – 12,5%, *Candida* – 10%, *Staphylococcus epid.* – 10%, *Proteus* – 5%. За нашими даними, у хворих на ЦД2 рідше виявляються такі сапрофітні мікроорганізми як біфідобактерії та частіше ешерихії та клостридії. З літературних джерел відомо, що у хворих на ЦД2 відзначається зниження кількості таких мікроорганізмів як *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*,

Akkermansia і збільшується вміст *Actinobacteria*, тоді як кількість представників *Lactobacillus*, за даними різних дослідників, могла як збільшуватися, так і зменшуватися [80].

Як видно з даних рис. 5.7, кишковий дисбіоз у пацієнтів із НАЖХП характеризувався зниженням вмісту представників нормальної КМ та зростанням частоти зустрічальності представників сімейства *Enterobacteriaceae* та *Micrococcaceae*, що належать до умовно-патогенних мікроорганізмів. Так, частота зустрічальності таких мікроорганізмів як клебсієли, золотистий та епідермальний стафілококи в пацієнтів в основній групі становила 39,3%, 26,2% та 21,3% випадків відповідно. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* були виявлені у 37,7% випадків, у 13,1% знайдені *Proteus spp.*, у 23% – клостридії. Водночас, незважаючи на відсутність значних відмінностей із контрольною групою в частоті виявлення облигатних мікроорганізмів, абсолютна кількість таких мікроорганізмів як *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* та *Enterococcus* виявилася нижчою, ніж у людей у контрольній групі ($p < 0,05$), а *Lactobacillus* та *Enterococcus* також порівняно з першою групою порівняння $p < 0,05$. До того ж у хворих в основній групі частіше ($p < 0,05$), ніж у контрольній, виявлялися *Escherichia* зі зміненими ферментативними властивостями – лактазонегативні та гемолізуючі.

Також слід зазначити, що були відсутні значні відмінності в частоті вмісту більшості висіяних товстокишкових організмів між основною групою хворих (НАЖХП та ЦД2) та першою групою порівняння, крім *Clostridium*, яких у групі з ізольованою НАЖХП було більше (38,7% проти 23%), ніж в основній групі ($p < 0,05$).

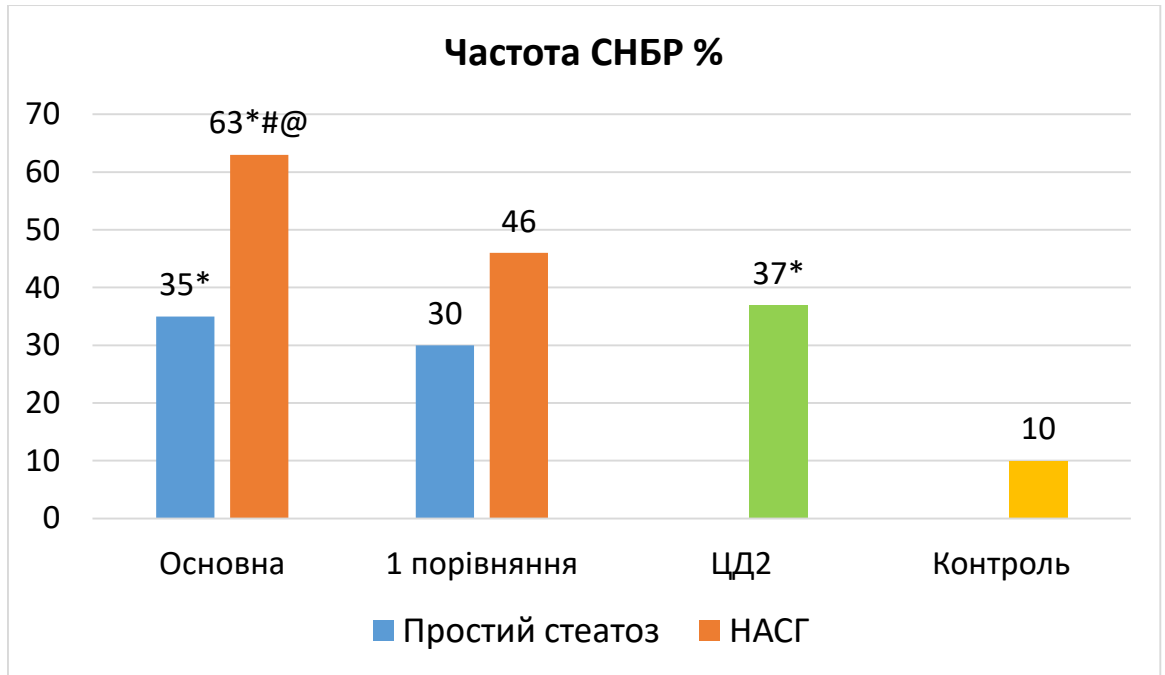
При кореляційному аналізі наявності НАСГ з особливостями кишкового дисбіозу встановлено слабкий негативний взаємозв'язок із кількістю біфідо- ($r = - 0,351$; $p = 0,043$) та лактобактерій ($r = - 0,408$; $p = 0,037$) у фекаліях, а також позитивний взаємозв'язок із кількістю умовно-патогенних представників сімейств *S. aureus* ($r = 0,417$; $p = 0,048$) та *Klebsiella spp.* ($r = 0,397$; $p = 0,041$). Зважаючи на отримані дані, можна припустити,

що основну роль відіграють не порушення в кількісному або якісному складі тих чи інших представників облигатної та/або факультативної мікрофлори, а загалом порушення рівноваги кишкової мікробіоти.

Як відомо, у нормі загальна кількість мікробних клітин у проксимальних відділах тонкої кишки не повинна перевищувати 10^3 /мл. У тих випадках, коли кількість бактерій у цих відділах підвищується до 10^3 /мл та вище, а також змінюється її кількісний склад, можна казати про наявність синдрому надлишкового бактеріального росту. Для діагностики СНБР найчастіше застосовують водневий дихальний тест із глюкозою або лактулозою, який неінвазивним шляхом дозволяє опосередковано встановити кількість водень- та метан-продукуючих бактерій, що містяться в просвіті кишківника. Враховуючи наявність ЦД2 у двох групах наших хворих, ми вважали за доцільне використовувати як субстрат при проведенні H_2 -дихальних тестів не глюкозу, а лактулозу.

З метою вивчення ймовірної частоти й ознак СНБР у хворих на НАЖХП нами за допомогою водневого дихального тесту з лактулозою обстежено 92 хворих на НАЖХП (61 із ЦД2 та 31 без діабету). Позитивним результатом (наявність СНБР) вважали підйом концентрації водню через 40–60 хвилин вище 20 ppm за наявності подвійного піку водню, раннє підвищення (протягом 90 хвилин) більше 20 ppm або стійке наростання більше ніж на 12 ppm порівняно з вихідним рівнем водню.

У таблиці 5.2 та на рисунку 5.8 представлені результати обстеження хворих на НАЖХП за допомогою H_2 -лактюлозного дихального тесту залежно від нозології.



* $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою;

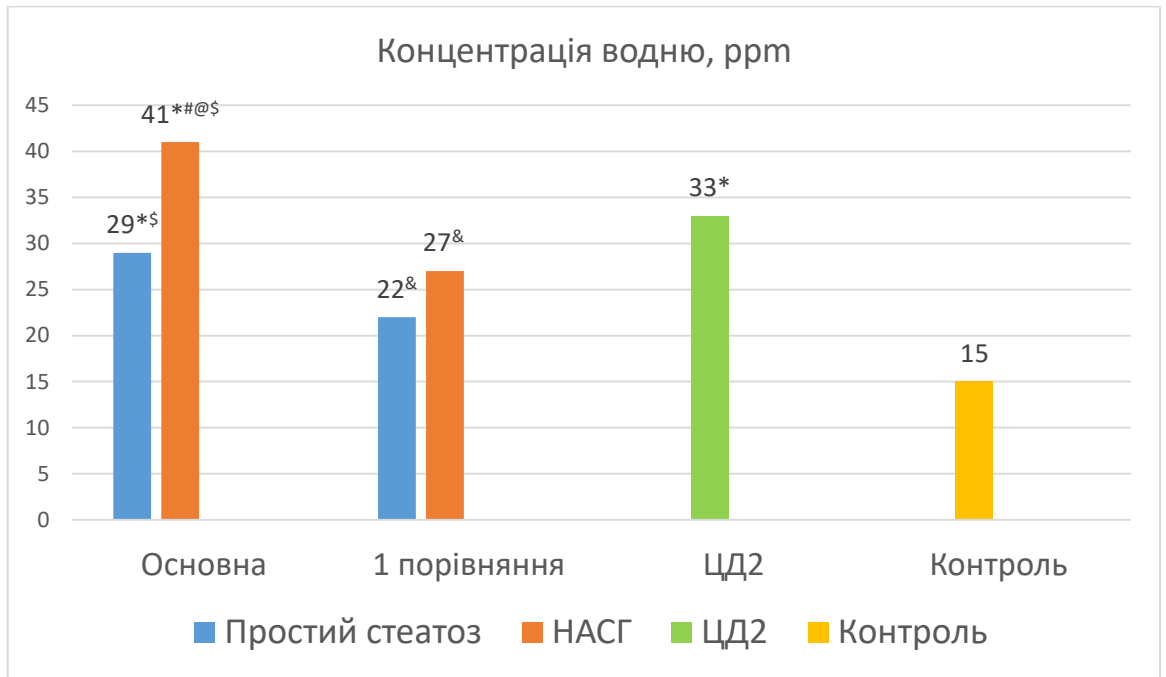
$p < 0,05$ порівняно з простим стеатозом;

@ $p < 0,05$ порівняно з ЦД2.

Рисунок 5.8. Частота СНБР у хворих на НАЖХП

Як видно з таблиці 5.2 та рис. 5.8, у 29 хворих основної групи (35,3% при простому стеатозі та 63% при НАСГ), за даними Н2-ЛДТ, був СНБР, який зустрічався частіше ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі практично здорових людей (10%). У 11 пацієнтів 1-ї групи порівняння нами виявлено СНБР, що також значно частіше, ніж у здорових людей ($p < 0,01$). Проте через обмежені розміри вибірки хворих із простим стеатозом і НАСГ у кожній із цих підгруп кількість хворих на СНБР істотно не відрізнялася від контрольної групи ($p > 0,05$). Також в основній групі значно частіше нами виявлено СНБР у хворих на НАСГ порівняно з 2-ю групою порівняння хворих на ЦД2 без ураження печінки (63% проти 37%, $p < 0,05$) і порівняно з пацієнтами з простим стеатозом, що розвинувся на тлі ЦД2 (63% проти 35%, $p < 0,001$).

На рис. 5.9 представлені середні показники H_2 -ЛДТ у хворих на різні клінічні маніфестації НАЖХП в основній та 1-й групі порівняння, у хворих на ЦД2 у 2-й групі порівняння та в контрольній групі.



* $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою;

& $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою;

$p < 0,001$ порівняно з простим стеатозом;

@ $p < 0,05$ порівняно з ЦД2;

\$ $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

Рисунок 5.9. Середні показники H_2 -ЛДТ у хворих на НАЖХП

Середні показники концентрації водню в повітрі, що видихається, в основній групі хворих як з простим стеатозом, так і з НАСГ значно перевищували цей показник у контрольній групі ($28,6 \pm 2,0$ та $41,2 \pm 2,8$ проти $14,7 \pm 1,4$, $p < 0,001$). У хворих у 1-й групі порівняння цей показник також перевищував значення контрольної групи при НАСГ із $p < 0,001$, а при простому стеатозі з $p < 0,01$. Слід зазначити, що у хворих з ізольованим ЦД2 у другій групі порівняння концентрація водню в повітрі, що видихається,

виявилася достовірно вищою, ніж у здорових людей ($p < 0,001$) і перевищувала показники у хворих на НАЖХП без ЦД ($33,4 \pm 2,6$ проти $21,9 \pm 2,2$ та $27,4 \pm 2,9$, $p < 0,001$ та $p > 0,05$ відповідно). Нами виявлено суттєву відмінність у цьому показнику у хворих основної групи між простим стеатозом та НАСГ ($p < 0,001$). У хворих із простим стеатозом в основній групі концентрація водню була значно вищою, ніж у першій групі порівняння ($p = 0,028$). Також показник дихальної проби був вищим при НАСГ в основній групі порівняно з хворими на НАСГ без діабету ($p = 0,002$). Водночас у 1-й групі порівняння були відсутні значні відмінності між хворими із НАСГ порівняно з простим стеатозом ($p > 0,05$).

5.2. Особливості перебігу НАЖХП та функціональний стан печінки при супутньому СНБР

Нами проаналізовано клінічні особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів основної групи за наявності супутнього СНБР (табл. 5.3). Залежно від цього було виділено 4 підгрупи хворих – із простим стеатозом та СНБР (12 хворих) та без нього (22 хворих), а також із НАСГ та СНБР (17 хворих) та без нього (10 хворих).

Таблиця 5.3

Клінічні особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів основної групи з супутнім СНБР та без нього

Основні скарги	Основна група простий стеатоз (n = 34)		Основна група НАСГ (n = 27)	
	СНБР + (n = 12)	СНБР - (n = 22)	СНБР + (n = 17)	СНБР - (n = 10)
Відчуття важкості в правому підребер'ї	5 (41,7%)	7 (31,8%)	11 (64,7%)	3 (30%)

Біль у правому підребер'ї	2 (16,7%)	0	4 (23,5%)	2 (20%)
Прояви астеновегетативного синдрому	5 (41,7%)	3 (13,6%)	16 (94,1%)	7 (70%)
Диспептичні явища	5 (41,7%)	4 (18,2%)	15 (88,2%)	6 (60%)
Метеоризм	8 (66,7%)	6 (27,3%)	16 (94,1%)*	5 (50%)
Збільшення розмірів печінки при пальпації	4 (33,3%)	3 (13,6%)	16 (94,1%)	8 (80%)
АГ	6 (50%)	9 (40,9%)	9 (52,9%)	5 (50%)

* $p < 0,01$ порівняно з хворими без СНБР.

Як видно з даних таблиці 5.3, у хворих на НАЖХП із супутнім СНБР усі клінічні прояви були більш вираженими, ніж за його відсутності, проте через невелику за розмірами вибірку хворих у кожній підгрупі всі ці відмінності не досягали суттєвого значення ($p > 0,05$). Винятком було більш виражене збільшення частоти метеоризму (94,1% проти 50%, $p = 0,008$) за наявності СНБР у хворих із НАСГ. Оскільки були відсутні значні відмінності в частоті клінічних проявів між хворими на НАЖХП із діабетом і без нього, ми вирішили при аналізі впливу СНБР об'єднати підгрупи хворих із простим стеатозом в основній та 1-й групі порівняння та з НАСГ у цих самих двох групах (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Клінічні особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів із супутнім СНБР

Основні скарги	Простий стеатоз (n = 54)		НАСГ (n = 38)	
	СНБР + (n = 18)	СНБР - (n = 36)	СНБР + (n = 22)	СНБР - (n = 16)

Відчуття важкості в правому підребер'ї	8 (44,4%)	10 (27,8%)	14 (63,6%)	5 (31,3%)
Біль у правому підребер'ї	2 (11,1%)	2 (5,6%)	5 (22,7%)	4 (25%)
Прояви астеновегетативного синдрому	10 (55,6%)*	6 (16,7%)	21 (95,5%)	12 (75%)
Диспептичні явища	8 (44,4%)#	6 (16,7%)	19 (86,4%)#	9 (56,3%)
Метеоризм	11 (61,1%)*	9 (25%)	21 (95,5%)*	9 (56,3%)
Збільшення розмірів печінки при пальпації	8 (44,4%)	7 (19,4%)	20 (90,9%)	13 (81,3%)
АГ	10 (55,6%)	14 (38,9%)	13 (59,1%)	8 (50%)

* $p < 0,01$ порівняно з хворими без СНБР;

$p < 0,05$ порівняно з хворими без СНБР.

Як видно з наведених у таблиці даних, у хворих на простий стеатоз із супутнім СНБР значно частіше виявляються такі синдроми як астеновегетативний (55,6% проти 16,7%, $p = 0,004$) і диспептичний (44,4% проти 16,7%, $p = 0,029$), а також метеоризм (61,1% проти 25%, $p = 0,01$). У хворих із НАСГ та СНБР частіше виявлялися диспептичні явища (86,4% проти 56,3%, $p = 0,038$) та метеоризм (95,5% проти 56,3%, $p = 0,004$).

Ці клінічні дані можна розглядати як непрямі показники більш вираженого ушкодження печінки у хворих на НАЖХП із супутнім СНБР. Тому ми проаналізували функціональний стан печінки за даними біохімічних печінкових проб у пацієнтів основної групи з простим стеатозом і НАСГ залежно від наявності СНБР (табл. 5.5).

Функціональні біохімічні печінкові проби у хворих на НАЖХП та ЦД2
залежно від наявності СНБР, М ± m

Показники	Основна група простий стеатоз (n = 34)		Основна група НАСГ (n = 27)	
	СНБР + (n = 12)	СНБР - (n = 22)	СНБР + (n = 17)	СНБР - (n = 10)
АсАт, Од/л	34,5 ± 3,2	28,1 ± 2,9	52,6 ± 3,0	43,3 ± 3,6
АлАт, Од/л	38,5 ± 3,0	30,1 ± 2,9	65,8 ± 4,1*	49,1 ± 4,4
ГГТП, Од/л	36,7 ± 3,5 [#]	27,3 ± 2,8	57,7 ± 3,5 [#]	44,4 ± 3,9
Загальний білірубін, мкмоль/л	±	13,5 ± 1,9	19,3 ± 2,1	14,2 ± 2,3
Загальний білок, г/л	±	70,1 ± 5,8	76,2 ± 5,7	81,4 ± 5,8

* p = 0,01 порівняно з хворими без СНБР;

[#] p < 0,05 порівняно з хворими без СНБР.

Як видно з наведених у таблиці даних, наявність СНБР супроводжується значним підвищенням активності ГГТП як при простому стеатозі, так і при НАСГ (p = 0,044 та p = 0,018 відповідно), а також АлАТ у хворих із НАСГ (p = 0,01). Слід зазначити, що при простому стеатозі підвищення активності АлАТ майже досягало суттєвого значення (p = 0,053), а при НАСГ показник АсАТ також був близьким до суттєвого перевищення порівняно з групою хворих без надлишкового бактеріального росту (p = 0,059).

Так само, як і клінічні дані, більш виражені зміни функціональних печінкових показників, зокрема біохімічних індикаторів цитолізу у хворих на НАЖХП із супутнім СНБР, свідчать про більш виражене ушкодження

печінки в цій категорії хворих і про те, що супутній СНБР може впливати не тільки на клінічні прояви НАЖХП, але й на функціональний стан печінки.

Для детальнішого вивчення функції печінки у цієї категорії хворих ми порівняли показники ^{13}C -МДТ у хворих основної групи (НАЖХП і ЦД2) з супутнім СНБР та без нього (рис. 5.10 та 5.11).

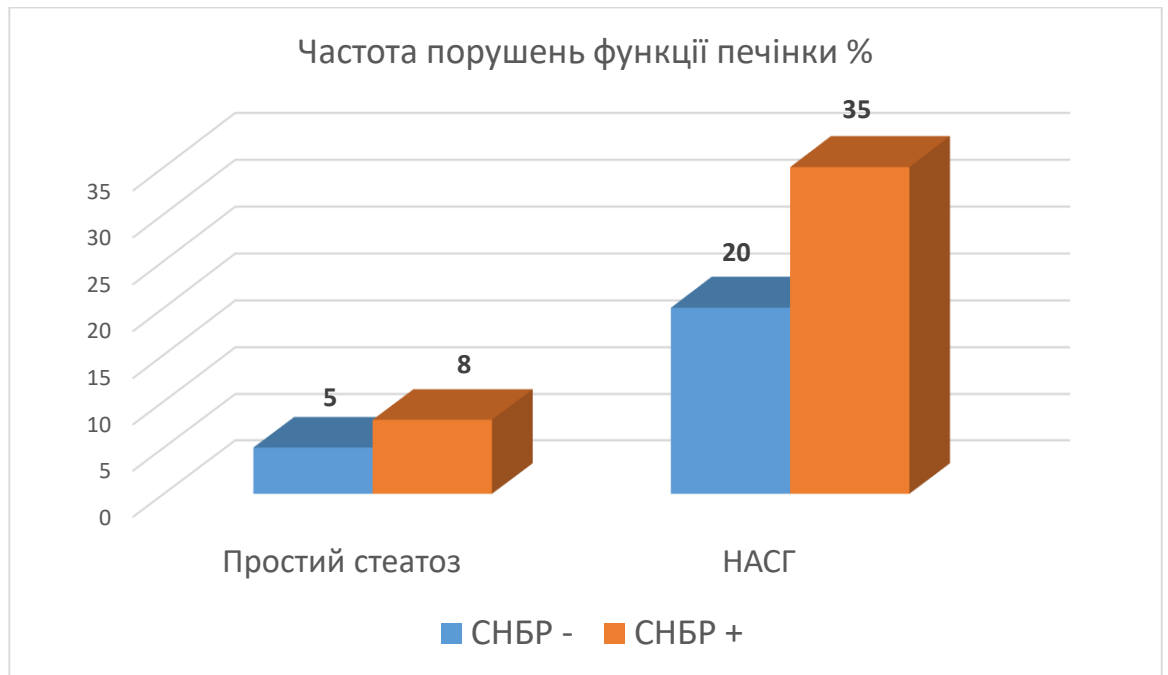


Рисунок 5.10. Частота порушень функції печінки у хворих на НАЖХП та ЦД2 (%) за результатами ^{13}C -МДТ залежно від наявності СНБР

Як видно з рисунка 5.10, у хворих на ЦД2 та НАСГ наявність СНБР супроводжується збільшенням частоти виявлення порушень функції печінки легкого ступеня, проте через невелику кількість таких хворих відмінності не були значними ($p > 0,05$). У хворих із простим стеатозом не виявлено відмінностей у частоті дисфункції печінки залежно від наявності СНБР ($p > 0,05$).

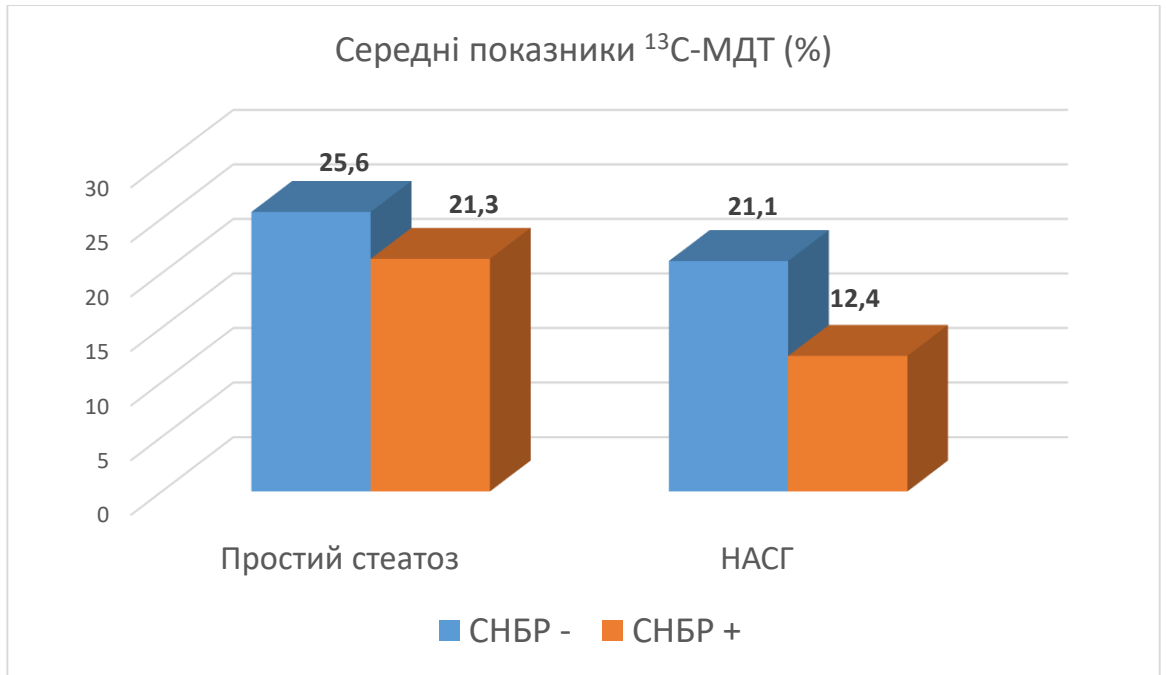


Рисунок 5.11. Середні показники ^{13}C -МДТ у хворих на НАЖХП та ЦД2 (%) за результатами ^{13}C -МДТ залежно від наявності СНБР

Як видно з рисунка 5.11, у хворих із НАСГ середня кумулятивна доза $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилин у хворих на НАЖХП при супутньому СНБР була нижчою, ніж у хворих без нього ($12,4 \pm 3,0$ проти $21,1 \pm 3,2$), але різниця не була значною ($p = 0,059$).

Отже, у хворих на НАЖХП та ЦД2 за наявності СНБР (особливо у хворих із НАСГ) функція печінки страждає частіше і більш виражено, ніж за його відсутності. Ці дані також можуть свідчити про те, що СНБР у хворих на НАЖХП може грати патогенетичну роль як у її виникненні, так і прогресуванні.

Нами також вивчалися порушення ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД2 із супутнім СНБР та без нього. Ці дані представлені в таблицях 5.6 та 5.7.

Показники ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від наявності СНБР, $M \pm m$

Показники	Основна група простий стеатоз (n = 34)		Основна група НАСГ (n = 27)	
	СНБР + (n = 12)	СНБР - (n = 22)	СНБР + (n = 17)	СНБР - (n = 10)
ЗХС ммоль/л	6,24 ± 0,55	4,92 ± 0,51	7,20 ± 0,49 [#]	5,53 ± 0,56
ТГ, ммоль/л	3,09 ± 0,21*	2,15 ± 0,19	3,96 ± 0,37*	2,55 ± 0,42
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 ± 0,12 [#]	1,34 ± 0,10	0,78 ± 0,09	1,03 ± 0,15
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,16 ± 0,29*	3,12 ± 0,26	5,02 ± 0,33 [#]	4,04 ± 0,34

* $p < 0,01$ порівняно з хворими без СНБР;

[#] $p \leq 0,05$ порівняно з хворими без СНБР.

Як видно з наведених у таблиці 5.6 даних, у хворих основної групи з простим стеатозом та наявністю СНБР є значне підвищення порівняно з хворими без СНБР таких показників ліпідного обміну як ТГ ($3,09 \pm 0,21$ проти $2,15 \pm 0,19$ ммоль/л, $p = 0,0023$), ХС ЛПНЩ ($4,16 \pm 0,29$ проти $3,12 \pm 0,26$ ммоль/л, $p = 0,012$) та зниження рівня ХС ЛПВЩ ($1,01 \pm 0,12$ проти $1,34 \pm 0,10$ ммоль/л, $p = 0,043$). У пацієнтів із НАСГ наявність СНБР призводить до підвищення рівня загального холестерину ($7,20 \pm 0,49$ проти $5,53 \pm 0,56$ ммоль/л, $p = 0,034$), ТГ ($3,96 \pm 0,37$ проти $2,55 \pm 0,42$ ммоль/л, $p = 0,019$) та ХС ЛПНЩ ($5,02 \pm 0,33$ проти $4,04 \pm 0,34$ ммоль/л, $p = 0,05$).

Показники вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП залежно від наявності СНБР, $M \pm m$

Показники	Основна група простий стеатоз (n = 34)		Основна група НАСГ (n = 27)	
	СНБР + (n = 12)	СНБР - (n = 22)	СНБР + (n = 17)	СНБР - (n = 10)
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	7,76 ± 0,64	7,33 ± 0,61	10,13 ± 0,64	9,39 ± 0,66
HbA1c, %	8,24 ± 0,37	7,40 ± 0,35	10,27 ± 0,48*	8,58 ± 0,51
Інсулін, мкОд/мл	18,22 ± 0,66	16,06 ± 0,65	23,96 ± 0,81*	20,43 ± 0,84
НОМА-IR	6,18 ± 0,62	5,26 ± 0,58	10,81 ± 0,58*	8,45 ± 0,61

* $p < 0,01$ порівняно з хворими без СНБР.

Як видно з таблиці 5.7, у хворих на ЦД2 з НАСГ наявність СНБР супроводжується значними порушеннями вуглеводного обміну, що виражаються в підвищенні рівня глікозильованого гемоглобіну ($p = 0,024$), інсуліну ($p = 0,006$) та індексу НОМА-IR ($p = 0,01$). У хворих із простим стеатозом суттєвих відмінностей у показниках вуглеводного обміну в цих групах нами не виявлено ($p > 0,05$).

5.3. Вираженість стеатозу й фіброзу печінки у хворих на НАЖХП та ЦД2 при супутньому СНБР

Вище вже було показано, що частота СНБР у хворих на різні клінічні форми НАЖХП при цукровому діабеті суттєво відрізняється. Так, за наявності НАСГ вона вища, ніж при простому стеатозі. До того ж у таких хворих більше виражено ушкодження печінки, зокрема значно вищі патологічні показники цитолітичного синдрому, а також порушення ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримані нами дані свідчать про те, що СНБР може грати патогенетичну роль у виникненні та прогресуванні НАЖХП.

Враховуючи все вищенаведене, нами проведено окреме вивчення частоти й вираженості стеатозу та фіброзу печінки за даними ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії залежно від наявності або відсутності СНБР (таблиці 5.8 та 5.9).

Таблиця 5.8

Кількісні показники стеатозу та фіброзу печінки у хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від наявності СНБР

Показники	Основна група простий стеатоз (n = 34)		Основна група НАСГ (n = 27)	
	СНБР + (n = 12)	СНБР - (n = 22)	СНБР + (n = 17)	СНБР - (n = 10)
Коефіцієнт загасання ультразвука (САР) (дБ/см)	2,75 ± 0,03*	2,64 ± 0,02	2,86 ± 0,02*	2,67 ± 0,04
Жорсткість печінки (показник фіброзу за METAVIR), кПа	6.53 ± 0,60*	4,72 ± 0,58	9.15 ± 0,76*	6,67 ± 0,79

* p < 0,05 порівняно з хворими без СНБР.

Як видно з таблиці 5.8, у хворих на НАЖХП та ЦД2 за наявності СНБР, за даними ультразвукового дослідження, відзначаються вищі показники як стеатозу, так і фіброзу. Вираженість накопичення жиру в гепатоцитах і ступінь жорсткості печінки, за даними еластографії, між хворими з СНБР і без нього в групі простого стеатозу були значно вищими, ніж у хворих із простим стеатозом (p = 0,005 і p = 0,038 відповідно), так і при НАСГ (p < 0,001 і p = 0,033 відповідно).

Частота стеатозу та фіброзу в різних групах хворих на НАЖХП
залежно від наявності СНБР

Показники	Основна група простий стеатоз (n = 34)		Основна група НАСГ (n = 27)	
	СНБР + (n = 12)	СНБР - (n = 22)	СНБР + (n = 17)	СНБР - (n = 10)
S1	2 (16,7%)*	14 (63,6%)	0	2 (20%)
S2	6 (50%)	7 (31,9%)	7 (41,2%)	7 (70%)
S3	4 (33,3%)	1 (4,5%)	10 (58,8%)*	1 (10%)
F0	7 (58,3%)	19 (86,4%)	0	0
F1	5 (41,7%)	3 (13,6%)	3 (17,6%)#	6 (60%)
F2	0	0	9 (52,9%)	3 (30%)
F3	0	0	5 (29,5%)	1 (10%)

* $p < 0,01$ порівняно з хворими без СНБР;

$p \leq 0,05$ порівняно з хворими без СНБР.

Як видно з представлених у таблиці 5.9 даних, у хворих із простим стеатозом та ЦД2 наявність СНБР супроводжується більш вираженим накопиченням жиру в гепатоцитах, що призводить до частішого виявлення помірного й вираженого стеатозу S2 та S3 порівняно з хворими без СНБР ($p = 0,009$). Частота легкого фіброзу F1 у групі хворих із простим стеатозом та СНБР була більш ніж утричі вищою, ніж за відсутності СНБР, проте через невелику кількість таких пацієнтів різниця була незначною ($p > 0,05$). При аналізі групи пацієнтів з ЦД2 та НАСГ нами частіше виявлено виражений стеатоз S3 у хворих із СНБР ($p = 0,013$), а стеатоз легкого ступеня S1 взагалі не виявлявся, а також більш виражений фіброз F2 та F3 порівняно з пацієнтами

з НАСГ без надлишкового бактеріального росту ($p = 0,025$). Ці факти підтверджують отримані раніше дані щодо участі СНБР у прогресуванні НАЖХП.

РОЗДІЛ 6

**ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
В ЛІКУВАННІ НАЖХП У ХВОРИХ ІЗ ЦД2**

Зважаючи на знайдені нами зміни тонко- та товстокишкової мікробіоти в пацієнтів із НАЖХП, що розвинулася на тлі ЦД2, було вирішено вивчити, як вплив на кишкову мікробіоту змінює вираженість стеатозу та фіброзу печінки, її функціональний стан, показники вуглеводного й ліпідного обмінів. На сьогодні у хворих як із НАЖХП, так і з ЦД2, для зміни кишкової флори застосовували пробіотичні штами мікроорганізмів [61, 89, 173, 179, 190]. Ще одним ефективним методом впливу на кишкову мікробіоту є використання антибіотика, що не всмоктується, – рифаксиміну [155, 166]. Він має вищий порівняно з плацебо профіль безпеки, обумовлений низькою абсорбцією, та не викликає системних побічних ефектів. Рифаксимін працює тільки у ШКТ та виводиться здебільшого з фекаліями. Препарат не метаболізується в печінці, тому при його застосуванні система цитохрому Р450 не задіяна, та будь-яких клінічно важливих взаємодій з іншими препаратами не виявляється [166]. Його дія на нормальну КМ обмежується періодом застосування, також він не викликає розвитку резистентності [146]. Окрім того, встановлено, що рифаксимін має власні пробіотичні властивості, зокрема збільшує кількість корисних *Faecalibacterium* [154]. У цьому сенсі останнім часом рифаксимін розглядається навіть не як селективний кишковий антибіотик, а як кишковий еубіотик [166]. До того ж спільне використання рифаксиміну та пробіотичного штаму біфідобактерій дозволяє підвищити ефективність лікування кишкової патології [54]. Є ще одне повідомлення про потенційний позитивний ефект спільного застосування рифаксиміну та *Saccharomyces boulardii* для підтримки ремісії при виразковому коліті [81].

Рифаксимін широко застосовується в усуненні СНБР [192]. При печінковій патології він переважно використовувався для лікування печінкової енцефалопатії у хворих з цирозом печінки [212]. Проте на сьогодні

встановлено позитивний вплив цього препарату на перебіг НАЖХП [20]. Причому в експерименті показано спроможність рифаксиміну не лише впливати на склад кишкової мікробіоти та проникність кишківника, але й гальмувати виникнення запалення й фіброзу в печінці [62]. Водночас вплив рифаксиміну на метаболізм глюкози при ЦД2 недостатньо вивчений [70].

Нами проведено порівняльне рандомізоване дослідження, основною метою якого було вивчення ефективності застосування рифаксиміну та мультикомпонентного пробіотика в лікуванні хворих на ЦД2 з НАЖХП.

З огляду на те, що в усіх хворих на ЦД2 з НАЖБП були зміни в тонко-та/або товстокишковій мікробіоті, нами було прийнято рішення провести корекцію кишкової мікрофлори в усіх 61 пацієнта основної групи. Хворі за допомогою генератора випадкових чисел у співвідношенні 1:1 були рандомізовані на 2 групи. У першій групі 31 пацієнт (17 із простим стеатозом та 14 з НАСГ) отримували послідовно рифаксимін («Альфа Нормікс», компанія Альфа Васерман, Італія) у дозі 400 мг (2 таблетки) тричі на день протягом 14 днів), а потім високодозований мультипробіотик («Пробізіс», компанія Сан, Індія, що містить суміш різних штамів біфідо-і лактобактерій та *Saccharomyces boulardii* всього 10×10^9 КУО живих пробіотичних мікроорганізмів) по 1 капсулі двічі на добу впродовж 30 днів. У другій групі 30 хворих (17 із простим стеатозом та 13 зі стеатогепатитом) упродовж 30 днів отримували тільки мультипробіотик по 1 капсулі двічі на добу. Для лікування діабету хворим призначали метформін від 1,5 до 3 г на добу (у середньому 2 г на добу). Вибір цього цукрознижувального препарату був обумовлений мінімальним впливом на перебіг жирової хвороби печінки у хворих із ЦД2 [119, 129, 150]. Усім хворим рекомендувались модифікація способу життя у вигляді дотримання гіпокалорійної дієти та підвищення рівня фізичних навантажень.

Як основні кінцеві точки дослідження розглядали частоту досягнення ерадикації НБР (оцінювалась за результатами повторного H_2 -лактолозного водневого тесту після лікування), частоту виявлення дисбіозу та його ступеня,

співвідношення основних філ кишкового мікробіому, а також зменшення вираженості стеатозу й фіброзу печінки за даними сонографії, динаміку показників печінкових проб, ліпідограми, вуглеводного обміну через 3 місяці після початку лікування. Вторинні кінцеві точки містили зміни ІМТ та ОТ/ОС через 3 місяці після початку лікування.

Характеристика пацієнтів у двох групах лікування представлена в таблиці 6.1 та на рисунку 6.1.

Таблиця 6.1

Характеристики пацієнтів із ЦД2 та НАЖХП

Показники	1-ша група (рифаксимін), n = 31	2-га група (пробіотик), n = 30
Вік, років	45,3 ± 3,9	49,0 ± 4,1
Стать, ч/ж	17/14	18/12
ІМТ (кг/м ²)	33,5 ± 0,78	31,6 ± 0,73
ОТ/ОС	1,4 ± 0,06	1,2 ± 0,05
НьА1с, %	8,99 ± 0,66	8,12 ± 0,59
Індекс НОМА-ІР	7,71 ± 0,31	7,27 ± 0,29
ЗХС, ммоль/л	5,80 ± 0,53	6,02 ± 0,51
ТГ, ммоль/л	2,84 ± 0,31	3,01 ± 0,35
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,13 ± 0,11	1,01 ± 0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,92 ± 0,32	4,10 ± 0,34
Коефіцієнт загасання ультразвука (САР), дВ/см	2,76 ± 0,03	2,72 ± 0,03
Жорсткість печінки, кПа	7,02 ± 0,63	6,21 ± 0,56

Активність АсАт, Од/л	41,3 ± 3,4	
Активність АлАт, Од/л	47,5 ± 4,2	± 3,0
Активність ГГТП, Од/л	42,9 ± 4,1	± 3,9
Легка дисфункція печінки (¹³ С МДТ)	6 (19,4%)	
СНБР (%) Н ₂ -ЛДТ	14 (45,2%)	15 (50%)
Дисбіоз кишківника (%)	22 (71%)	19 (63,3%)

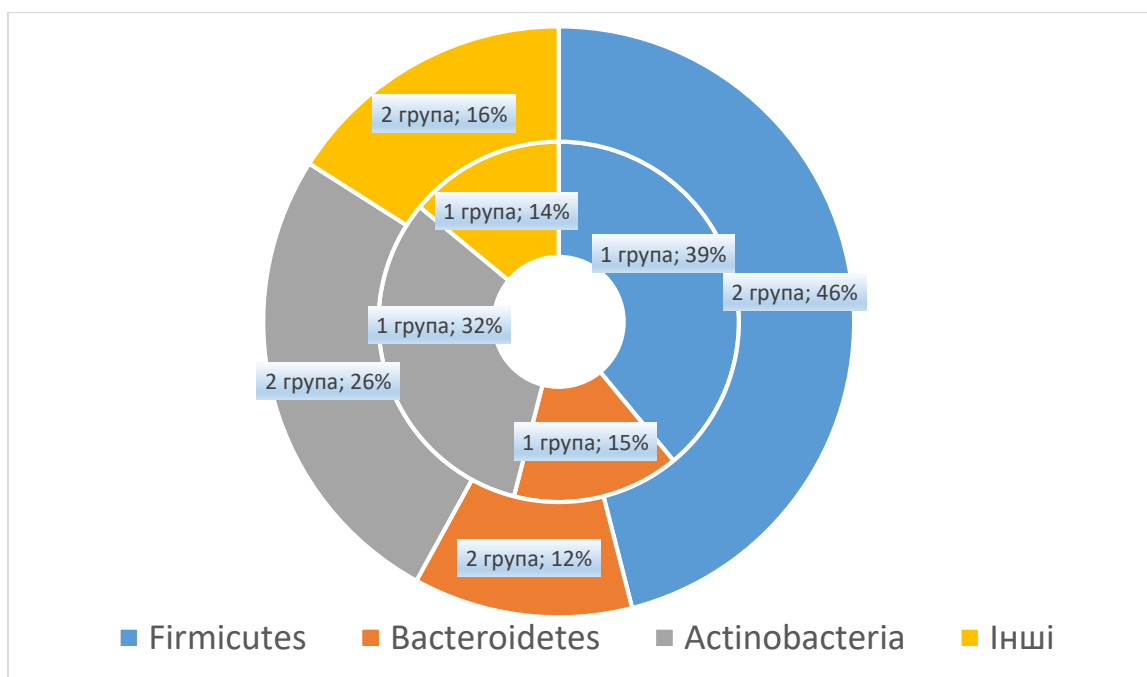


Рисунок 6.1. Кількість (%) філотипів мікроорганізмів у групах лікування

Як видно з наведених у таблиці 6.1 та на рисунку 6.1 даних, були відсутні достовірні відмінності між двома групами хворих на ЦД та НАЖХП з різним лікуванням.

Унаслідок проведеного дослідження були отримані такі результати. Як можна побачити в таблиці 6.2, ерадикація надлишкового бактеріального росту (НБР) у 1-й групі хворих через 3 місяці після застосування рифаксиміну та

мультипробіотика була зафіксована в 10 з 14 хворих на НАЖХП (71,4%), відмінності суттєві ($p < 0,05$). У 2-й групі хворих, що приймали тільки мультикомпонентний пробіотик, через 3 місяці після лікування ерадикація НБР була відмічена у 8 з 15 хворих (53,3%). Відношення шансів усунення СНБР при прийманні рифаксиміну+мультипробіотика порівняно лише з пробіотиком (OR) = 5,5 (ДІ (СІ) 1,065-28,416), відмінності між групами істотні $p = 0,036$ (табл. 6.3 та рис. 6.2). Дисбіоз кишківника у 1-й групі хворих був усунений у 14 хворих із 22 (63,6%), відмінності порівняно з вихідним значенням значні ($p < 0,05$), а в другій у 10 із 19 (52,6%) ($p > 0,05$). Відмінності ефективності усунення кишкового дисбіозу між групами також суттєві OR = 5,829 (ДІ 1,489–22,823), $p = 0,009$ (табл. 6.2, табл. 6.3, рис. 6.3).

Таблиця 6.2

Вплив лікування у 1-й групі пацієнтів (рифаксимін-пробіотик)
на кишкову мікробіоту

Показники	До лікування	Через 3 місяці після лікування
СНБР (%)	14 (45,2%)	4 (13%)*
Дисбіоз кишківника (%)	22 (71%)	8 (25,8%)*

* $p < 0,05$ порівняно з хворими до лікування.

Таблиця 6.3

Вплив лікування у 2-й групі пацієнтів (пробіотик) на кишкову мікробіоту

Показники	До лікування	Через 3 місяці після лікування
СНБР (%)	15 (50%)	7 (23,3%)
Дисбіоз кишківника (%)	19 (63,3%)	9 (30%)

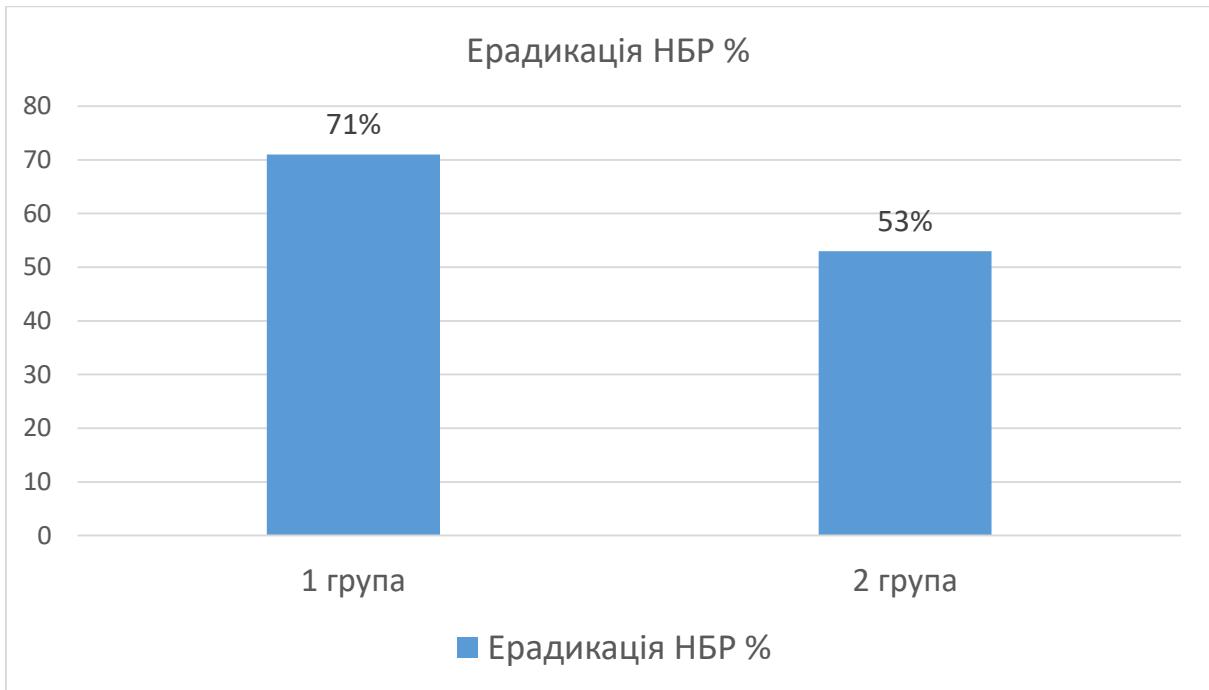


Рисунок 6.2. Частота ерадикації НБР (%) у групах лікування

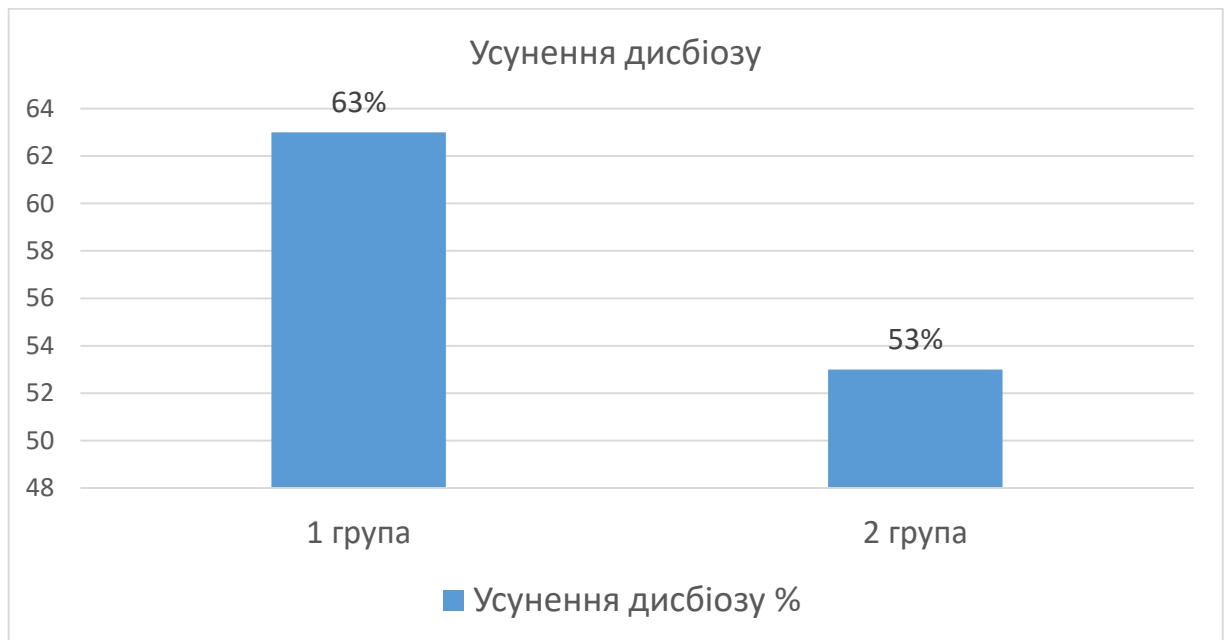


Рисунок 6.3. Частота усунення дисбіозу (%) у групах лікування

Як видно з рисунка 6.4, у першій групі пацієнтів через 3 місяці після терапії рифаксиміном та мультипробіотиком відзначається незначне зменшення вмісту *Firmicutes* (на 2%), *Actinobacteria* на 5% та інших мікроорганізмів на 4%, а також збільшення відсотка вмісту *Bacteroidetes* (11%) та суттєве зменшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* з 2,6 до 1,42 ($p < 0,05$).

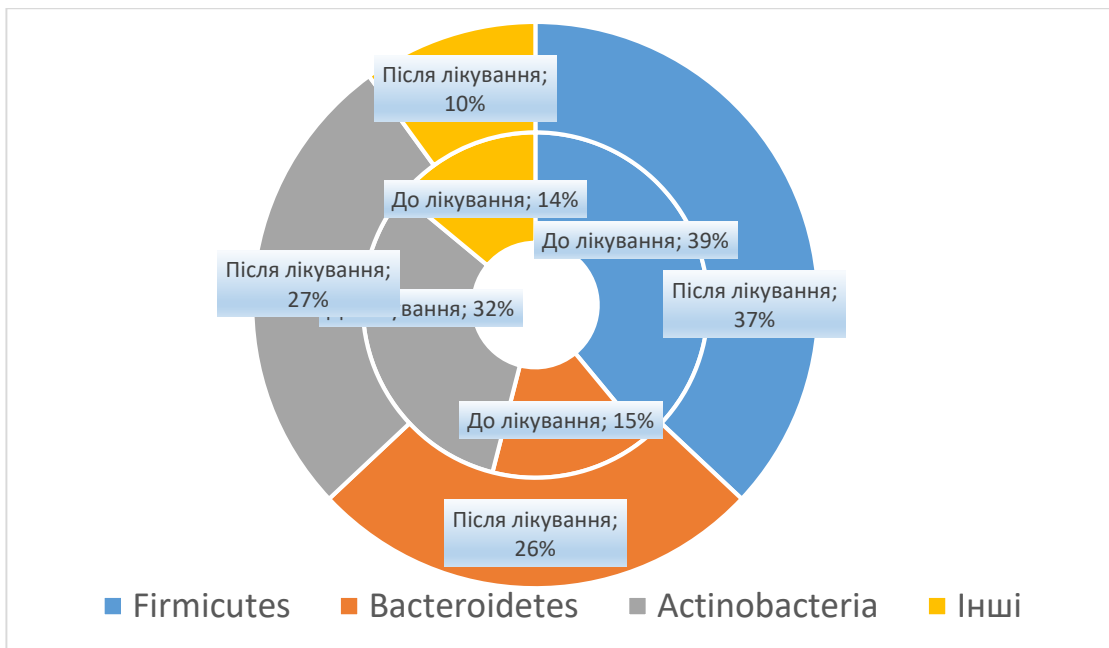


Рисунок 6.4. Зміна кількості (%) філотипів мікроорганізмів у 1-й групі хворих після лікування рифаксиміном та мультипробіотиком

У 2-й групі хворих (рис. 6.5) через 3 місяці після лікування мультипробіотиком відзначалося незначне зменшення вмісту *Firmicutes* на 3%, *Actinobacteria* на 1% та інших мікроорганізмів на 2% та співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* із 3,83 до 2,39, а також збільшення відсотка вмісту *Bacteroidetes* на 6% (скрізь $p > 0,05$).

Відмінності між групами у вмісті основних філотипів мікроорганізмів після лікування були недостовірними ($p > 0,05$).

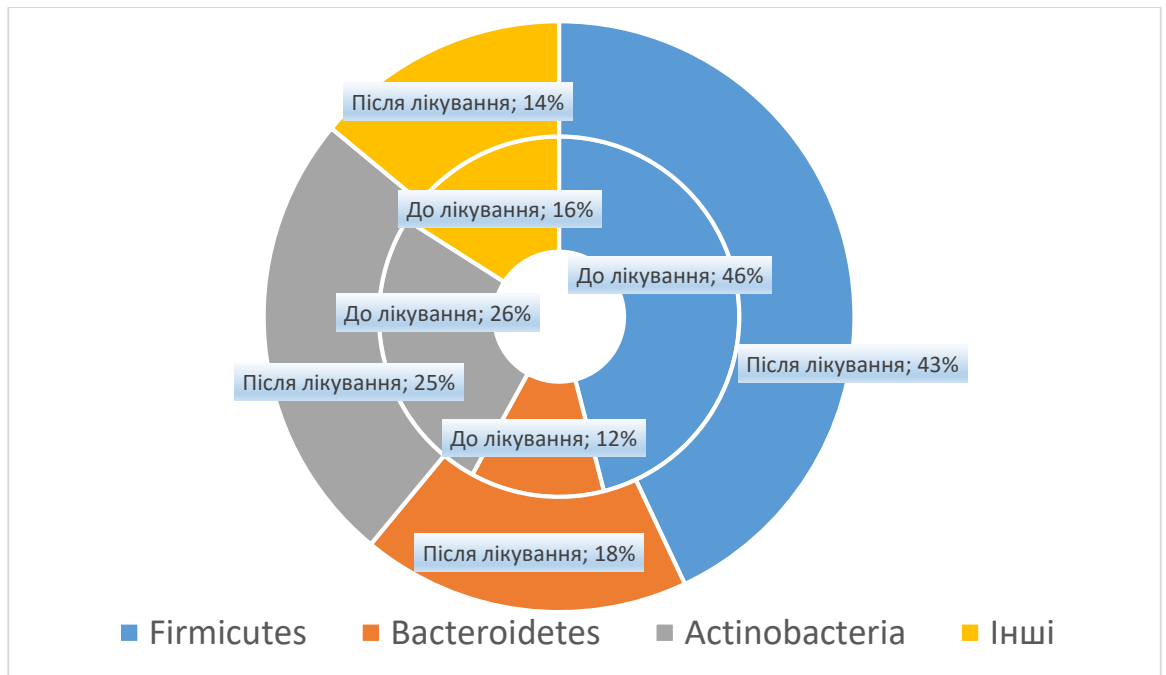


Рисунок 6.5. Зміна кількості (%) філотипів мікроорганізмів у 2-й групі хворих після лікування мультипробіотиком

Через 3 місяці після лікування пацієнтів 1-ї групи рифаксиміном і пробіотиком було отримано цілу низку позитивних змін (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Динаміка показників у 1-й групі пацієнтів (рифаксимін-пробіотик) через 3 місяці після лікування

Показники	До лікування	Після лікування	p
ІМТ (кг/м ²)	33,5 ± 0,78	31,3 ± 0,76	0,048
ОТ/ОС	1,40 ± 0,06	1,29 ± 0,05	0,16
НbA1c, %	8,99 ± 0,66	8,06 ± 0,63	0,31
Індекс НОМА-IR	7,71 ± 0,31	6,33 ± 0,29	0,002
ЗХС, ммоль/л	5,80 ± 0,53	5,22 ± 0,47	0,42
ТГ, ммоль/л	2,84 ± 0,31	2,61 ± 0,28	0,58

ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,13 ± 0,11	1,41 ± 0,12	0,09
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,92 ± 0,32	3,28 ± 0,30	0,15
Коефіцієнт загасання ультразвука (САР), дВ/см	2,76 ± 0,03	2,67 ± 0,03	0,04
Жорсткість печінки, кПа	7,02 ± 0,63	6,84 ± 0,61	0,84
Активність АсАт, Од/л	41,3 ± 3,4	32,5 ± 3,0	0,057
Активність АлАт, Од/л	47,5 ± 4,2	34,7 ± 3,4	0,02
Активність ГГТП, Од/л	42,9 ± 4,1	30,2 ± 3,8	0,03
Легка дисфункція печінки	6 (19,4%)		

У пацієнтів цієї групи вдалося знизити ІМТ на 6,6% ($p < 0,05$), також отримано суттєве зменшення інсулінорезистентності на 17,9% ($p = 0,002$), водночас зниження рівня HbA1c майже на 1% виявилось незначним, так само несуттєвим був рівень зниження показників ліпідного обміну ($p > 0,05$). До того ж через невелику кількість таких хворих триразове зменшення кількості пацієнтів із легкою дисфункцією печінки не досягло суттєвого значення ($p > 0,05$). Водночас такі показники цитолізу гепатоцитів як активність АлАТ та ГГТП істотно знизилися на 26,9% та 29,6% відповідно ($p = 0,02$ та $0,03$).

Слід зазначити значне покращення ультразвукового показника вираженості стеатозу печінки САР, що зменшився на 3,3% ($p = 0,04$). Як видно з таблиці 6.6, у цій групі пацієнтів значно менше стало хворих із вираженим стеатозом S3 (6,5% vs 29% $p = 0,02$) та відзначалося усунення стеатозу S0 у чверті хворих $p = 0,003$. Водночас, за даними еластографії, нами не виявлено суттєвої зміни ступеня фіброзу печінки.

Динаміка показників у другій групі пацієнтів через 3 місяці після лікування мультипробіотиком відображена в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Динаміка показників у 2-й групі пацієнтів (пробіотик)
через 3 місяці після лікування

Показники	До лікування	Після лікування	p
ІМТ (кг/м ²)	31,6 ± 0,73	29,8 ± 0,77	0,095
ОТ/ОС	1,2 ± 0,05	1,14 ± 0,06	0,45
НbA1c,%	8,12 ± 0,59	7,85 ± 0,61	0,75
Індекс НОМА-IR	7,27 ± 0,29	6,57 ± 0,32	0,11
ЗХС, ммоль/л	6,02 ± 0,51	5,38 ± 0,49	0,37
ТГ, ммоль/л	3,01 ± 0,35	2,74 ± 0,32	0,57
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 ± 0,10	1,09 ± 0,14	0,46
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,10 ± 0,34	3,47 ± 0,28	0,16
Коефіцієнт загасання ультразвука (САР), dB/cm	2,72 ± 0,03	2,65 ± 0,03	0,10
Жорсткість печінки, кПа	6,21 ± 0,56	6,18 ± 0,64	0,97
Активність АсАт, Од/л		30,5 ± 2,9	0,18
Активність АлАт, Од/л	± 3,0	31,1 ± 3,2	0,038
Активність ГГТП, Од/л	± 3,9	30,7 ± 3,4	0,08
Легка дисфункція печінки			

На противагу пацієнтам першої групи, відзначалося зниження тільки такого маркера цитолізу як АЛАТ на 23% ($p = 0,04$), а решта всіх показників змінилися незначно ($p > 0,05$). У другій групі хворих також були зміни показників стеатометрії та еластографії (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Динаміка показників ступеня стеатозу та фіброзу печінки у групах пацієнтів через 3 місяці після лікування

Показник	1-ша група (рифаксимін), n = 31		2-га група (пробіотик), n = 30	
	До лікування	Після	До лікування	Після
S0	-	8 (25,8%)*	-	3 (10%)
S1	8 (25,8%)	10 (32,2%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)
S2	14 (45,2%)	11 (35,5%)	13 (43,4%)	12 (40%)
S3	9 (29%)	2 (6,5%)*	7 (23,3%)	4 (13,3%)
F0	13 (41,9%)	15 (48,3%)	13 (43,3%)	15 (50%)
F1	9 (29%)	8 (25,8%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)
F2	6 (19,4%)	6 (19,4%)	6 (20%)	5 (16,7%)
F3	3 (9,7%)	2 (6,5%)	3 (10%)	3 (10%)

* $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами у 1-й групі лікування.

При проведенні кореляційного аналізу нами виявлено позитивну кореляцію між зниженням вираженості СНБР та зменшенням ступеня стеатозу ($\rho = 0,523$, $p < 0,05$) та між зменшенням ступеня дисбіозу та стеатозу ($\rho = 0,411$, $p < 0,05$). Водночас кореляція між зниженням маси тіла й ступенем стеатозу становила ($\rho = 0,378$, $p < 0,05$), а між усуненням СНБР і зниженням ІМТ виявилася незначною ($\rho = 0,306$, $p > 0,05$).

Отже, у хворих із НАЖХП, що розвинулася на тлі ЦД2, послідовне застосування селективного антибіотика рифаксими́ну, а потім мультипробіотика призводило до усунення СНБР на 78%, дисбіозу

кишківника на 77%. Також було досягнуто зменшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* з 3,83 до 2,39. Такі зміни складу кишкової мікробіоти супроводжувалися зниженням вираженості стеатозу печінки, причому у чверті хворих вдалося досягти нормалізації показника стеатометрії. Відзначалася позитивна динаміка і з боку синдрому цитолізу гепатоцитів, що виявилася у зниженні активності АЛат та ГГТП на 27 та 30% відповідно. Сприятливою була динаміка такого показника вуглеводного обміну як інсулінорезистентність – індекс НОМА-IR знизився на 18%. Не менш важливим досягненням було зниження ІМТ більш ніж на 6,5%.

У другій групі хворих лікування лише мультипробіотиком призводило до зменшення частоти СНБР та дисбіозу на 40%, проте ці зміни виявилися незначними. Також були відсутні суттєві зміни вмісту основних філотипів кишкових мікроорганізмів. У цій групі хворих не було значної динаміки показників ліпідного та вуглеводного обмінів, стеатометрії та еластографії. Індекс маси тіла у цих пацієнтів знизився на 5,6%, проте це зниження виявилось також несуттєвим. Водночас застосування мультипробіотика супроводжувалося зменшенням цитолізу (активність АЛат знизилась на 23%).

Нами встановлено наявність прямої кореляції між усуненням порушень кишкової мікробіоти (СНБР та кишкового дисбіозу) та зменшенням вираженості стеатозу печінки.

Отже, як показало наше дослідження, послідовне застосування рифаксиміну і мультипробіотика порівняно з ізольованим використанням мультипробіотика у хворих на НАЖХП з ЦД2 дозволило більш значуще не тільки змінити склад тонко- і товстокишкової мікрофлори, але й зменшити вираженість цитолізу гепатоцитів, стеатозу печінки та порушень вуглеводного обміну.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У повсякденній практиці гастроентеролога в останні десятиліття значно частіше почали зустрічатися хворі з ураженням печінки, спричиненим порушенням метаболічних процесів в організмі. За даними Younossi Z та співавт., від 20% до 40% людської популяції мають ураження печінки, пов'язане з надмірним відкладенням жиру [207]. Поширеність такої патології у поточному тисячолітті зросла майже наполовину, досягнувши 37,8% після 2015 року порівняно з 25,5% до 2005 року. У Європейському регіоні жирова хвороба печінки виявляється у третини популяції [161]. Водночас неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є печінковим проявом метаболічного синдрому (МС), хоча зв'язок між НАЖХП та порушенням обміну речовин залишається незрозумілим. Останніми роками широко обговорювалась нова категорія жирової хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією. У 2020 році таку патологію запропоновано називати *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (MAFLD/МАЖБП), що ґрунтується на наявності стеатозу печінки та принаймні одного з таких станів як надмірна маса тіла/ожиріння, ЦД2 або метаболічні порушення без додаткових критеріїв вилучення [73]. Таке визначення дає рекомендації щодо скринінгу та лікування супутніх метаболічних захворювань за допомогою медикаментів, медичних втручань та змін способу життя [65, 66]. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки є гетерогенним захворюванням, що включає різні патогенетичні механізми, зокрема генетику, взаємодію генів і навколишнього середовища та мікробіоту. Проте гетерогенність захворювання створює великі проблеми для розробки точного діагнозу, визначення стадії, неінвазивної діагностики, розробки плану лікування, оцінки ефективності та інших аспектів [213, 219]. У червні 2023 року було опубліковано консенсусну заяву Delphi за участю кількох товариств за новою номенклатурою жирової хвороби печінки, у якій було введено термін «метаболічно асоційована стеатотична

хвороба печінки» (МАСХП) та фактично скасовано термін НАЖХП [164]. Для опису пацієнтів зі стеатозом печінки було вирішено прийняти загальний термін «стеатотична хвороба печінки» (СХП) [163]. Передбачається, що новий термін зменшить стигматизацію, пов'язану зі словами «алкоголь» та «жирний» у початковій термінології [167]. МАСХП замінить НАЖХП як кращий термін для опису пацієнтів зі стеатозом печінки та метаболічними факторами ризику. Стеатогепатит, пов'язаний з метаболічною дисфункцією (МАСГ), замінить НАСГ для опису пацієнтів з МАСХП та активним некрозапаленням, що характеризується наявністю часточкового запалення та балонуванням гепатоцитів. Новим явищем є МАСХП та підвищене споживання алкоголю, яке називається як метаболічною дисфункцією, так і алкогольним захворюванням печінки, скорочено МетАХП, що включає пацієнтів з МАСХП разом із помірним споживанням алкоголю (30–60 г на день або 210–420 г на тиждень у чоловіків, 20–50 г на день або 140–350 г на тиждень у жінок). Інші причини стеатотичної хвороби печінки включають пов'язані з алкоголем захворювання печінки, СХП специфічної етіології (медикаментозно-індукований стеатоз печінки, моногенні хвороби тощо) і криптогенну СХП (тобто стеатоз печінки у худих людей без додаткових метаболічних факторів ризику). Подібно до МАЖХП діагноз МАСХП також потребує наявності метаболічних факторів ризику. Діагностичними критеріями МАСХП є наявність стеатозу печінки, виявлених за допомогою візуалізації або гістології, у поєднанні зі щонайменше одним або кількома з 5 кардіометаболічних факторів ризику:

1. індекс маси тіла ≥ 25 кг/м² (23 кг/м² Азія) або окружності талії > 94 см у чоловіків і 80 см у жінок або з урахуванням етнічної приналежності;
2. рівень глюкози в сироватці натще ≥ 100 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л) або рівень глюкози через 2 години після навантаження ≥ 140 мг/дл ($\geq 7,8$ ммоль/л), або HbA1c $\geq 5,7\%$ або цукровий діабет 2-го типу або лікування діабету 2 типу;

3. артеріальний тиск \geq 130/85 мм рт. ст. або специфічне антигіпертензивне лікування;

4. тригліцериди у плазмі \geq 150 мг/дл (\geq 1,70 ммоль/л) або гіполіпідемічна терапія;

5. холестерин ЛПВЩ у плазмі $<$ 40 мг/дл ($<$ 1,0 ммоль/л) для чоловіків і $<$ 50 мг/дл ($<$ 1,3 ммоль/л) для жінок або гіполіпідемічна терапія.

На сьогодні в Україні діагноз МАСХП поки що не є загальноприйнятим і не входить до чинних класифікацій, тому в нашій роботі ми використовували класичний термін НАЖХП.

У наше дослідження було включено 122 хворих (70 чоловіків, 52 жінки) віком від 19 до 75 років, у тому числі – 91 хворий на ЦД2, 54 пацієнти із простим стеатозом печінки, 38 пацієнтів із НАСГ. В основній групі у 61 хворого було діагностовано ЦД та НАЖХП (у 34 простий стеатоз і у 27 НАСГ). У першій групі порівняння, представленій 31 хворим із НАЖХП – у 20 пацієнтів був простий стеатоз і в 11 НАСГ). Діагноз простого стеатозу ставили на підставі характерних даних мультимодального ультразвукового дослідження печінки зі стеатометрією та еластографією (ультразвуковий сканер Soneus P7 Ultrasign) за наявності у хворого надлишкової маси тіла та/або ожиріння, ЦД2 або дисліпідемії. Діагноз НАСГ ставили при додатковому збільшенні розмірів печінки та підвищенні рівня АлАт вище нормальних показників.

Як в основній, так і в групах порівняння не було пацієнтів із нормальною масою тіла. Частота виявлення ожиріння коливалася від 93,5% у групі НАЖХП до 83,3% у групі ЦД2, переважало ожиріння 1-го ступеня, яке мало абдомінальний характер (ОТ/ОС варіював від 1,2 до 1,5). Водночас ступінь абдомінального ожиріння групи НАЖХП без ЦД2 був більш вираженим ($p = 0,0021$).

У 33 (54,1%) пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 діагностовано макроваскулярні ураження (ІХС, ЦА та захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок), які у 27 (44,2%) поєднувалися з артеріальною гіпертензією.

Водночас мікрovasкулярні ураження (нефропатії, полінейропатії та ретинопатії), які були діагностовані у третини (20 (33,3%)) хворих, супроводжувалися підвищенням артеріального тиску тільки у 7 (11,5%) пацієнтів. У хворих з ізольованим перебігом НАЖХП частота артеріальної гіпертензії становила 51,6%. Дисліпідемія частіше виявлялася в пацієнтів із НАЖХП без ЦД -22(71,0%), тоді як в основній групі обстежених діагностована лише в 31(63,9%) хворого. Водночас у хворих на НАЖХП та ЦД2 рівні загального холестерину, ТГ та ХС ЛПНЩ були значно вищими, ніж у пацієнтів з ізольованою НАЖХП, а рівень ХС ЛПВЩ був суттєво знижений ($p = 0,024$) порівняно з контрольною групою. Кількість тощакового інсуліну у хворих основної групи також виявилася вищою, ніж у пацієнтів із НАЖХП без ЦД2 ($p < 0,001$).

Отже, перебіг НАЖХП у пацієнтів із цукровим діабетом мав певні особливості, водночас деякі ознаки метаболічного ризику частіше виявлялися в пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП, що потребує подальшого вивчення.

Слід зазначити, що не лише наявність цукрового діабету впливала на розвиток та прогресування ураження печінки, але й НАЖХП мала суттєвий вплив на перебіг ЦД2. З одного боку, за нашими даними, частота виникнення НАЖХП та її прогресування у НАСГ частіше спостерігаються при більшій тривалості перебігу ЦД2, а також у хворих з некомпенсованим ЦД2, а з іншого – у групі з НАЖХП та ЦД2 домінували пацієнти із субкомпенсованим перебігом діабету – 25 (41%), тоді як серед хворих з ізольованим діабетом найбільше було пацієнтів у стадії компенсації діабету – 16 (53,3%). Можливо, саме наявність ураження печінки сприяла розвитку суб- та декомпенсації ЦД2.

Зміни метаболічної активності гепатоцитів, порушення еластичності та розвиток печінкового фіброзу можуть призводити до прогресування інсулінорезистентності та стимулювати несприятливий перебіг ЦД2, що замикає порочне патогенетичне коло [117]. Поширеність фіброзу була вищою у пацієнтів із ЦД2, а також у хворих, які мали метаболічний синдром [205].

Це свідчить про те, що супутні метаболічні захворювання, поряд зі стеатозом, є основними факторами системного фіброгенезу не лише печінки, але й підшлункової залози [117].

За нашими даними, при проведенні мультимодального УЗД гепатобіліарної зони, що включало ультразвукове сканування печінки у В-режимі, доплерографію і доплерометрію печінкового кровотоку, зсувнохвильову еластографію/еластометрію жорсткості паренхіми печінки для визначення фіброзу за METAVIR (кПа), стеатометрію з визначенням коефіцієнту загасання ультразвуку для оцінки ступеня жирового гепатозу за NAS/SAF (дБ/см), у хворих із НАЖХП та ЦД2 жорсткість печінки була вищою, ніж у пацієнтів з ізольованою НАЖХП ($p = 0,013$). Слід зазначити, що аналогічні результати отримано із дослідження Laurens A. 2022, у якому брали участь майже шість тисяч пацієнтів [117].

Прогресування НАЖХП та перехід стеатозу в стеатогепатит супроводжувалося не лише змінами структури паренхіми печінки, але й впливало на перебіг цукрового діабету. У пацієнтів із НАЖХП як із ЦД2, так і без нього, були відсутні суттєві відмінності в показниках стеатометрії між хворими з простим стеатозом та НАСГ ($p > 0,05$). Водночас у хворих на НАСГ із ЦД2 та ізольованим НАСГ показники еластографії перевищували їх значення хворих із простим стеатозом ($p = 0,003$ та $p = 0,007$ відповідно). При стеатометрії у хворих на НАСГ частіше виявляли виражений стеатоз S3, а при еластографії – більш виражену жорсткість печінкової паренхіми та фіброз F2 та F3.

У хворих із НАЖХП у поєднанні з ЦД2 на тлі прогресування простого стеатозу у НАСГ відмічено, що при НАСГ частіше зустрічалось ожиріння 3-го ступеня, більша тривалість ЦД2 та частіше діагностувався некомпенсований діабет (декомпенсація + субкомпенсація). Серед клінічних проявів при НАСГ найчастіше зустрічався астено-вегетативний та диспептичний синдром, а при об'єктивному обстеженні пальпувалася збільшена печінка.

За даними Dobbie LJ, et al. (2021), серед пацієнтів із ЦД2 до однієї третини (15–30%) хворих піддаються ризику клінічно значущого фіброзу, також існує більш ніж дворазове збільшення ризику ускладнень, пов'язаних із цирозом, і смертності від захворювань печінки [55]. Тож зростає усвідомлення того, що оцінка НАЖХП та тяжкості захворювання печінки повинна бути включена в рутинну допомогу пацієнтам із ЦД2 [123]. Порівняно із загальною популяцією у хворих на ЦД2 відзначається більша поширеність НАЖХП та підвищений ризик розвитку тяжчого запального захворювання – НАСГ, прогресуючого фіброзу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Отже, пацієнти з ЦД2 та супутнім стеатозом можуть бути віднесені до групи ризику з прогресування НАЖХП, а підвищена увага до таких хворих призведе до більш раннього виявлення та належної терапії ураження печінки з профілактуванням прогресування захворювання та несприятливих наслідків [95]. Виражений фіброз (F3/F4) є ключовим прогностичним фактором при НАЖХП, тоді як показники простого фіброзу менш інформативні в людей з діабетом і мають нижчу прогностичну цінність для виявлення поширеного фіброзу, пов'язаного з НАЖХП [45, 147]. Важливим компонентом є дослідження змін ферментів та функціональних показників печінки, що дозволить розпізнавати, діагностувати, стратифікувати ризики прогресування НАЖХП при ЦД2 [79].

За нашими даними, у пацієнтів із поєднанням НАЖХП та ЦД2 підвищений рівень АсАт ($p < 0,001$ та $p = 0,0011$ відповідно) та АлАт ($p = 0,0003$ та $p = 0,005$) порівняно з контрольною групою здорових людей та пацієнтів з ізольованим перебігом ЦД2. Рівень ГГТП значно перевищував показник у здорових людей ($p = 0,003$). У міру прогресування НАЖХП у пацієнтів із ЦД2 при аналізі лабораторних змін у групі з НАСГ був більш високий рівень трансаміназ та ГГТП, ніж у хворих із простим стеатозом.

Доволі важливою є оцінка динамічного функціонального резерву печінки на тлі порушених метаболічних процесів при НАЖХП та ЦД2. Для цього застосовуються неінвазивні дихальні тести, що використовують

субстрати, які в процесі метаболізму утворюють газу (наприклад, CO₂ та H₂). Газу швидко переносяться у кровотік і виявляються у повітрі, що видихається [78]. Для оцінки детоксикаційного резерву печінки використовують метацетиновий дихальний тест (¹³C-МДТ) [69]. У дослідженні Molina-Molina E. (2020) виявлено, що динамічна функція печінки у відповідь на деметилування метацетину у пацієнтів із НАЖХП була порушена. Ці зміни корелювали зі збільшенням маси тіла та прогресуванням НАЖХП [138].

За нашими даними, відповідно до результатів ¹³C-МДТ у 10 (16,7%) хворих на НАЖХП та ЦД2 та у 6 хворих (19,4%) з ізольованою НАЖХП було зафіксовано порушення функції печінки легкого ступеня. У міру прогресування НАЖХП у хворих на НАСГ частота легкої дисфункції печінки виявлялася частіше, ніж у пацієнтів із простим стеатозом (OR = 5,037, ДІ 1,164–21,794; p = 0,013). До того ж у пацієнтів із НАСГ та ЦД2 дисфункціональні зміни печінки легкого ступеня відзначалися у 5 разів частіше, ніж у хворих із простим стеатозом та ЦД2. Це поєднувалося з порушеннями лабораторних показників – підвищенням вмісту ТГ та ХС ЛПНЩ, а також зниженням ХС ЛПВЩ, вищим рівнем тощакової глюкози та інсуліну, HbA1c та індексу НОМА-IR.

Отже, не тільки цукровий діабет зумовлює прогресування НАЖХП, але й несприятливий перебіг стеатозу, що переходить у стеатогепатит, впливає на зміни характеру цукрового діабету та його декомпенсацію.

Прогресування НАЖХП пов'язане з низкою множинних патогенетичних змін, деякі з яких недостатньо вивчені [161]. Модифікація проникності епітелію кишківника, підвищений синтез прозапальних цитокінів на тлі дисбактеріозу кишкового мікробіому з активацією печінкових толл-подібних рецепторів (TLR) можуть бути одними з імовірних механізмів двонаправленої осі мікробіом-кишківник-печінка, призводячи до прогресування НАЖХП у НАСГ [96, 139]. Підвищена проникність епітеліального бар'єра кишківника може призвести до бактеріальної транслокації та посилення вироблення прозапальних цитокінів. Подальше

запалення зі збільшенням кількості кишкових ліпополісахаридів та ендотоксинів призводять до дисрегуляції кишкової мікробіоти, що посилює дисбіоз [113]. За даними Zhu L. зі співавт. (2013), у пацієнтів із НАСГ та ожирінням збільшується кількість *Prevotella*, а також *Proteobacteria*, *Enterobacteria* та *Escherichia* [220]. В інших дослідженнях відмічено підвищення рівня *Bacteroides* у пацієнтів із НАЖХП [44]. Слід зазначити, що при прогресуванні НАЖХП спостерігалось збільшення кількості *Proteobacteria* та зниження рівня *Firmicutes*, що дозволяє припустити можливість зміни кишкового мікробіому при переході стеатозу в НАСГ [125].

Отже, зміни кишкового мікробіому та процеси, пов'язані з ним, можуть бути патогенетичними механізмами розвитку НАЖХП та терапевтичною мішенню у таких хворих.

Однією з причин не тільки печінкового стеатозу, а й захворювань, що призводять до виникнення НАЖХП (ЦД2 та ожиріння), є зміна складу кишкової мікробіоти [66, 143]. Проте досі не зрозуміло, які зміни кишкової мікрофлори характерні для українських пацієнтів із ЦД2 та НАЖХП (зважаючи на генетичні особливості популяції та характер харчування) і як корекція цих змін зможе вплинути на метаболізм глюкози та ліпідів, а також перебіг процесу у печінці. За нашими даними, у хворих із НАЖХП та ЦД2 відмічено збільшення вмісту *Actinobacteria* при зниженні кількості *Bacteroidetes*, що супроводжувалося збільшенням співвідношення мікроорганізмів філотипів *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівень *Bacteroidetes* у пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 був значно нижчим, ніж у хворих з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,05$). Крім цього, зміни кишкового мікробіому в пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 характеризувалися зниженням вмісту представників облігатної флори при зростанні частоти виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів сімейств *Enterobacteriaceae* та *Micrococcaceae*. На тлі прогресування НАЖХП у хворих із НАСГ встановлено слабкий негативний взаємозв'язок з кількістю біфідо- ($r = -0,351$; $p = 0,043$) та лактобактерій ($r = -0,408$; $p = 0,037$), а також позитивний взаємозв'язок з

кількістю умовно-патогенних представників сімейств *S. aureus* ($r = 0,417$; $p = 0,048$) та *Klebsiella spp.* ($r = 0,397$; $p = 0,041$).

Одним із доступних і доволі простих методів оцінки змін кишкового мікробіому є дослідження синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) з використанням водневого дихального тесту, крім того, цей спосіб оцінки може використовуватися для моніторингу динаміки змін мікробіому кишківника [71]. У дослідженні Mikolasevic I. et al. (2021) було продемонстровано, що при оцінці СНБР у відносно великій популяції пацієнтів НАЖХП у хворих із НАСГ і вищим ступенем фіброзу частота СНБР була вищою [135]. Крім того, важливими предикторами, незалежно пов'язаними з СНБР, були ЦД2 та стадія фіброзу печінки. Пацієнти з НАЖХП мають високу поширеність надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР) і підвищену проникність кишкового епітеліального бар'єра, що характеризується порушенням щільних міжклітинних сполук, що, імовірно, лежить в основі механізму транслокації бактерій та їхніх продуктів [7, 8, 9, 10, 134, 172, 177, 191]. Пацієнти з НАСГ мають підвищений рівень бактеріальних ліпополісахаридів у плазмі, що стимулює синтез прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (TNF)- α . Експресія гена в тканині печінки підтверджує роль ендотоксемії в розвитку стеатогепатиту [168]. СНБР у пацієнтів із НАСГ також пов'язаний з підвищеною печінковою експресією толл-подібних рецепторів-4 та підвищеним синтезом інтерлейкіну-8, що може стимулювати розвиток печінкового запалення та підтверджує гіпотезу про те, що СНБР може мати важливе значення в розвитку та прогресуванні НАСГ [7, 133]. Розуміння цих механізмів дозволить розробити нові стратегії профілактики або лікування НАЖХП.

За нашими даними, у пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 СНБР виявлявся частіше, ніж у хворих з ізольованим перебігом НАЖХП. При цьому у міру прогресування НАЖХП частота СНБР наростала. У хворих на НАЖХП та ЦД2 з простим стеатозом СНБР виявлявся у 35,3% пацієнтів, тоді як при НАСГ – у 63,0% хворих, що було значно частіше, ніж у пацієнтів

з ізольованою НАЖХП ($p < 0,01$). Слід зазначити, що інтенсивність СНБР також корелювала зі ступенем стеатозу у хворих на НАЖХП. Середні показники концентрації водню в повітрі, що видихається, у пацієнтів з НАЖХП як із простим стеатозом, так і з НАСГ, перевищували рівні у хворих з ізольованою НАЖХП ($28,6 \pm 2,0$ ppm і $41,2 \pm 2,8$ ppm проти $21,9 \pm 2,2$ ppm та $27,4 \pm 2,9$ ppm $p < 0,05$ $p < 0,01$ відповідно). Зазначено, що у хворих з ізольованим ЦД2 концентрація водню у видихуваному повітрі виявилася вищою, ніж у здорових людей ($p < 0,001$). Крім того, клінічні прояви НАЖХП у пацієнтів із СНБР були більш вираженими, ніж за його відсутності.

На тлі несприятливих клінічних змін наявність СНБР супроводжувалася підвищенням рівня ГГТП як при простому стеатозі, так і при НАСГ ($p = 0,044$ і $p = 0,018$ відповідно), а також АлАТ у хворих із НАСГ ($p = 0,01$). Слід зазначити, що при простому стеатозі підвищення рівня АлАТ майже досягало суттєвого значення ($p = 0,053$), а при НАСГ показник АсАТ також був близький до значного перевищення порівняно з групою хворих без надлишкового бактеріального росту ($p = 0,059$). У пацієнтів із НАСГ та ЦД2 наявність СНБР супроводжувалася збільшенням частоти виявлення порушень функції печінки легкого ступеня за даними метацетинового тесту.

Наявність СНБР у пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 впливала на ліпідний та вуглеводний обмін. У пацієнтів, хворих на НАЖХП з ЦД2 з простим стеатозом та наявністю СНБР, відмічено суттєве підвищення порівняно з хворими без СНБР, ТГ ($3,09 \pm 0,21$ проти $2,15 \pm 0,19$ ммоль/л $p = 0,0023$), ХС ЛПНЩ ($4,16 \pm 0,29$ проти $3,12 \pm 0,26$ ммоль/л $p = 0,012$) та зниження рівня ХС ЛПВЩ ($1,01 \pm 0,12$ проти $1,34 \pm 0,10$ ммоль/л $p = 0,043$). Водночас у хворих на НАСГ наявність СНБР призводить до підвищення рівня загального холестерину ($7,20 \pm 0,49$ проти $5,53 \pm 0,56$ ммоль/л $p = 0,034$), ТГ ($3,96 \pm 0,37$ проти $2,55 \pm 0,42$ ммоль/л $p = 0,019$) та ХС ЛПНЩ ($5,02 \pm 0,33$ проти $4,04 \pm 0,34$ ммоль/л $p = 0,05$). У хворих на НАСГ із ЦД2 присутність СНБР супроводжувалася підвищенням рівня глікозильованого гемоглобіну ($p = 0,024$), інсуліну ($p = 0,006$) та індексу НОМА-IR ($p = 0,01$).

За даними ультразвукового дослідження, у хворих із НАЖХП та ЦД2 за наявності СНБР виявлено вищі показники стеатозу та фіброзу. Водночас, якщо вираженість накопичення жиру в гепатоцитах між хворими з СНБР і без нього відрізнялася несуттєво ($p > 0,05$), то ступінь жорсткості печінки за даними еластографії був значно вищим як у хворих із простим стеатозом ($p = 0,038$), так і при НАСГ ($p = 0,033$). У пацієнтів із простим стеатозом та ЦД2 наявність СНБР супроводжувалася більш вираженим накопиченням жиру в гепатоцитах, що призводило до частішого виявлення помірного та вираженого стеатозу S2 та S3 ($p = 0,009$). Частота легкого фіброзу F1 у групі хворих із простим стеатозом та СНБР була у 3 рази вищою, ніж за відсутності СНБР. Тоді як у пацієнтів із НАСГ та ЦД2 відмічено частіше виявлення вираженого стеатозу S3 у хворих з СНБР ($p = 0,013$) та більш вираженого фіброзу F2 та F3 порівняно з пацієнтами з НАСГ без надлишкового бактеріального росту ($p = 0,025$).

Отже, у хворих на НАЖХП та ЦД2 СНБР впливає на механізми розвитку і прогресування ураження печінки, що може свідчити про важливу роль кишкового дисбіозу у патогенезі НАЖХП, тож слід розглядати ці зміни як потенційну мішень для терапевтичної корекції.

Для корекції кишкового мікробіому використовується комплексне лікування, що включає антибіотики, пре- і пробіотики, а також в останні роки і трансплантацію фекальної мікробіоти [188]. Одним із основних методів лікування кишкового дисбіозу та СНБР є антибіотикотерапія. Ранні дослідження антибіотикотерапії показали суперечливий вплив на ушкодження печінки, пов'язане з СНБР, тоді як пероральний прийом ципрофлоксацину протягом п'яти днів був ефективним при лікуванні СНБР у пацієнтів із НАСГ [67]. Лікування норфлоксацином впродовж двох тижнів не впливало на рівні АЛАТ та рівні бактеріальних ліпополісахаридів у крові в пацієнтів із НАЖХП [67]. Вважається, що ефекти антибіотиків є багатофакторними через зміни в складі мікробіоти кишківника. Більшість досліджень, що демонструють

поліпшення при НАЖХП на тлі антибіотикотерапії, були обмежені моделями тварин, і використовували різні комбінації антибіотиків [126].

Одним із найбільш вивчених антибіотиків для корекції мікрофлори у пацієнтів із НАЖХП є рифаксимін. Хоча не всі дослідження погоджуються з позитивним ефектом [50, 116]. Слід зазначити, що рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження у пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ показало позитивний вплив застосування рифаксиміну на рівні трансаміназ, активність захворювання, яку оцінювали за рівнем циркулюючого цитокератину 18 (СК-18) та модифікації інсулінорезистентності [20]. Відомо, що рифаксимін переважно усуває СНБР, викликаний водень-продукуючою мікрофлорою [39]. Встановлено, що в пацієнтів з печінковою патологією виявляють переважно водень-асоційований СНБР, і саме в цієї категорії хворих відзначається більш виражена позитивна дія рифаксиміну на функцію печінки [206].

Крім використання антибіотиків, на сьогодні для корекції мікробіому широко використовуються пробіотики, які вважаються перспективним методом лікування НАЖХП, оскільки вони не тільки модулюють мікробіоту кишківника, а й модифікують його бар'єрну функцію та мають імуномодулюючу, протизапальну й метаболічну дію [61]. Використання пероральних пробіотиків для зміни мікробіоти кишківника у пацієнтів з НАЖХП продемонструвало позитивний вплив на запалення, маркери окислювального стресу та біохімічні показники печінки. Пробиотична терапія здатна знижувати активність печінкових амінотрансфераз, загального холестерину, рівня TNF- α . Це дозволяє припустити, що модуляція кишкової мікробіоти із застосуванням пробіотиків є перспективним додатковим терапевтичним підходом при НАЖХП [127]. Проте важливо підкреслити, що дослідження різняться щодо доз пробіотиків, штамів бактерій та тривалості лікування. Одними з найбільш ефективних комбінацій бактеріальних штамів при корекції мікробіоти у хворих на НАЖХП були *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*,

Bifidobacterium breve, *B longum* u *Streptococcus thermophilus*. На тлі їх застосування в пацієнтів із НАЖХП значно зменшився стеатоз (за даними УЗД) порівняно з вихідним рівнем, тоді як у пацієнтів, які отримували плацебо, не було значного поліпшення [32]. За даними F. Mofidi et al (2017), пробіотики були ефективнішими в пацієнтів із НАЖХП із нормальним індексом маси тіла, на тлі їх застосування відзначено значне зменшення фіброзу та стеатозу печінки, рівня цукру в крові натщесерце, рівнів ТГ та маркерів запалення після 8 тижнів приймання порівняно з плацебо [136].

Наші пацієнти на тлі модифікації способу життя та адекватної цукрознижувальної терапії отримували лікування, спрямоване на корекцію кишкового мікробіому. Ми використовували послідовне призначення рифаксиміну 1200 мг на добу протягом двох тижнів з подальшим 30-денним прийманням високодозованого мультиштамового пробіотика, до складу якого входили *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Saccharomyces boulardii*, загальна кількість $10,0 \times 10^9$ КУО – перша група хворих із НАЖХП. Пацієнти другої групи отримували 30-денний курс того самого пробіотика впродовж 30 днів. Через 3 місяці після застосування рифаксиміну та мультипробіотика ерадикація СНБР у 1-й групі була зафіксована у 10 з 14 хворих (71,4%) ($p < 0,05$). Водночас у пацієнтів, які приймали тільки мультикомпонентний пробіотик, через 3 місяці після лікування ерадикація СНБР була відмічена у 8 з 15 хворих (53,3%). Відношення шансів (OR) = 5,5 (ДІ (СІ) 1,065–28,416) ($p = 0,036$). Нормалізація кишкового мікробіому в пацієнтів із НАЖХП, які отримували комбіновану терапію рифаксиміном і пробіотиком, виявлена у 14 хворих з 22 (63,6%), а в пацієнтів, які приймали тільки пробіотик, відзначена лише в 10 із 19 (52,6%) (OR = 5,829) (ДІ 1,489–22,823) ($p = 0,009$).

Крім поліпшення мікробіологічної картини в пацієнтів, які приймали комбіновану терапію рифаксиміном та пробіотиком, відмічено зниження ІМТ на 6,6% ($p < 0,05$), також отримано зменшення інсулінорезистентності на 17,9% ($p = 0,002$) на тлі тенденції до зниження рівня HbA1c ($p > 0,05$) і зниження рівнів

АлАТ та ГГТП ($p = 0,02$ та $0,03$ відповідно). Крім цього, відзначено зниження ультразвукового показника інтенсивності вираженості стеатозу печінки САР ($p = 0,04$) за відсутності суттєвої зміни ступеня фіброзу печінки. У хворих, які приймали тільки пробіотик, відзначалося лише зниження АлАТ на 23% ($p = 0,04$), а решта показників змінилися незначно ($p > 0,05$). У другій групі пацієнтів також були істотні зміни показників стеатометрії та еластографії. При проведенні кореляційного аналізу відмічено позитивну кореляцію між зниженням вираженості СНБР та зменшенням ступеня стеатозу ($\rho = 0,523$, $p < 0,05$), а також між зменшенням ступеня дисбіозу та стеатозу ($\rho = 0,411$, $p < 0,05$).

Отже, корекція кишкового мікробіому в пацієнтів із НАЖХП може бути перспективною терапевтичною мішенню в комплексній терапії цього захворювання, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Для ефективного впливу на кишкову мікробіоту в таких хворих доцільно використовувати комбіновану терапію рифаксиміном – антибіотиком, що не всмоктується, з подальшим призначенням високодозованого мультиштамового пробіотика, що містить *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Saccharomyces boulardii*.

У такий спосіб, НАЖХП є актуальною проблемою внутрішньої медицини, що часто поєднується з метаболічними змінами, у тому числі з цукровим діабетом 2-го типу. Особливості перебігу цукрового діабету 2-го типу, неадекватний контроль глікемії обумовлює прогресування НАЖХП, водночас і несприятливий перебіг стеатозу печінки, що переходить у стеатогепатит, впливає на зміни характеру цукрового діабету та його декомпенсацію. Порушення кишкового мікробіому та процеси, пов'язані з ним, можуть бути патогенетичними механізмами розвитку НАЖХП і терапевтичною мішенню в таких хворих. Розвиток дисбіозу із наявністю СНБР у хворих на НАЖХП та ЦД2 впливає на механізми прогресування ураження печінки, що може свідчити про їх важливу роль у патогенезі НАЖХП, а корекція кишкового

мікробіому та СНБР може розглядатися як маркер ефективності лікування. Для ефективного лікування НАЖХП у хворих із ЦД2 у комплексній терапії доцільно використовувати комбінацію рифаксиміну з подальшим призначенням високодозованого мультиштамового пробіотика.

ВИСНОВКИ

1. У всіх хворих неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки (НАЖХП) і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) була збільшена маса тіла. Частота виявлення ожиріння коливалася від 93,5% у групі НАЖХП до 83,3% у групі ЦД2, переважало ожиріння 1-го ступеня, яке мало абдомінальний характер. Водночас при прогресуванні НАЖХП, переході стеатозу в стеатогепатит (НАСГ) частіше виявлялося ожиріння 3 ст. ($p = 0,05$).

У хворих із цукровим діабетом 2-го типу, що мали НАЖХП, визначався більш тривалий перебіг ЦД2, тривалість ЦД2 понад 10 років при НАЖХП виявлялася майже в 2,5 раза частіше, ніж у пацієнтів без ураження печінки. Більшість пацієнтів у групі НАЖХП із ЦД2 мали субкомпенсований перебіг ЦД – 25 (41, 0%), тоді як серед пацієнтів з ізольованим цукровим діабетом найбільше було хворих на стадії компенсації діабету – 16 (53,3%) ($p = 0,05$).

2. У пацієнтів з поєднанням НАЖХП та ЦД2 був підвищений рівень АсАт ($p < 0,001$ та $p = 0,0011$ відповідно) та АлАт ($p = 0,0003$ та $p = 0,005$) порівняно з контрольною групою та пацієнтами з ізольованим ЦД2. У міру прогресування НАЖХП у пацієнтів із ЦД2 в групі НАСГ був більш високий рівень не лише трансаміназ, а й ГГТП, ніж у хворих із простим стеатозом.

Дисліпідемія частіше виявлялася в пацієнтів з ізольованою НАЖХП – 22 (71,0%), тоді як у групі НАЖХП із ЦД2 діагностована лише в 31 (63,9%) хворого і була пов'язана з підвищенням рівнів загального холестерину ($p = 0,004$), тригліцеридів ($p < 0,001$) та ліпопротеїдів низької щільності ($p = 0,002$). Рівень ліпопротеїдів високої щільності у цих хворих був знижений ($p = 0,024$) порівняно зі здоровими.

Рівень тощакового інсуліну у хворих НАЖХП із ЦД2 був також вищим, ніж у пацієнтів із НАЖХП без ЦД2 ($p < 0,001$). Індекс НОМА-IR у цих пацієнтів перевищував показники контрольної групи ($p < 0,001$), а також рівні хворих НАЖХП без ЦД2 ($p < 0,01$) та ізольованого ЦД2 ($p < 0,001$).

3. У пацієнтів із НАЖХП як із ЦД2, так і без нього, були відсутні суттєві відмінності в показниках стеатометрії між хворими з простим стеатозом і НАСГ ($p > 0,05$). Водночас у хворих із НАСГ та ЦД2 показники еластографії значно перевищували їх значення хворих із простим стеатозом ($p = 0,003$). При стеатометрії у хворих на НАСГ та ЦД2 дещо частіше виявляли виражений стеатоз S3, а при еластографії – більш виражену жорсткість печінкової паренхіми та фіброз F2 та F3 ($p = 0,05$).

За результатами ^{13}C -метацетинового дихального тесту, у міру прогресування НАЖХП у хворих на ЦД2 збільшувалась частота порушень функції печінки. У пацієнтів НАСГ та ЦД2 частота легкої дисфункції печінки виявлялася в 5 разів частіше, ніж у хворих на ЦД2 з простим стеатозом (OR = 5,037 ДІ 1,164–21,794; $p = 0,013$).

4. У пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 виявлено вищу частоту синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) (як при простому стеатозі – 35,3%, так і при НАСГ – 63,0%), ніж при у хворих з ізольованою НАЖХП (30% та 46% відповідно) ($p < 0,01$). Інтенсивність СНБР у пацієнтів НАЖХП та ЦД2 корелювала зі ступенем стеатозу. Крім того, показники концентрації водню у хворих як з простим стеатозом та ЦД2, так і з НАСГ та ЦД2, перевищували рівні в пацієнтів з ізольованою НАЖХП ($28,6 \pm 2,0$ ppm і $41,2 \pm 2,8$ ppm vs $21,9 \pm 2,2$ ppm та $27,4 \pm 2,9$ ppm $p < 0,05$ $p < 0,01$ відповідно).

Кишковий дисбіоз у пацієнтів з НАЖХП та ЦД2 характеризувався зниженням вмісту представників облігатної флори та зростанням частоти умовно-патогенних бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* та *Micrococcaceae*. При НАЖХП та ЦД2 виявлено збільшення вмісту *Actinobacteria* при зниженні кількості *Bacteroidetes*, що супроводжувалося збільшенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,05$). У цих хворих частіше виявлялися *Escherichia coli* зі зміненими ферментативними властивостями – лактазонегативна та гемолізуюча ($p < 0,05$). На тлі прогресування НАЖХП у хворих із НАСГ встановлено слабкий негативний взаємозв'язок із кількістю біфідобактерій ($r = -0,351$; $p = 0,043$) та лактобацил ($r = -0,408$; $p = 0,037$),

а також позитивний взємозв'язок із кількістю представників умовно-патогенної флори *S. aureus* ($r = 0,417$; $p = 0,048$) та *Klebsiella spp.* ($r = 0,397$; $p = 0,041$).

5. У хворих із НАЖХП та ЦД2 із СНБР частіше, ніж у пацієнтів без дисбіозу, виявлялися астеновегетативний (55,6% проти 16,7%, $p = 0,004$) і диспептичний (44,4% проти 16,7%, $p = 0,029$) синдроми, а також метеоризм (61,1% проти 25%, $p = 0,01$). У пацієнтів із НАСГ та СНБР частіше виявлялися диспептичні явища (86,4% проти 56,3%, $p = 0,038$) та метеоризм (95,5% проти 56,3%, $p = 0,004$).

Наявність СНБР супроводжувалася підвищенням рівня ГГТП як при простому стеатозі, так і при НАСГ ($p = 0,044$ та $p = 0,018$ відповідно), а також АлАТ у хворих із НАСГ ($p = 0,01$). У пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 зі стеатозом та СНБР відмічено значне підвищення, порівняно з хворими без СНБР, ТГ ($p = 0,0023$), ХС ЛПНЩ ($p = 0,012$) та зниження рівня ХС ЛПВЩ ($p = 0,043$). У хворих із НАСГ та ЦД2 із СНБР виявлено підвищення рівнів глікозильованого гемоглобіну ($p = 0,024$), інсуліну ($p = 0,006$) та індексу НОМА-IR ($p = 0,01$).

Наявність дисбіозу у хворих із НАЖХП та ЦД2 корелювала з більшою частотою виявлення помірною та вираженою стеатозу S2 та S3 ($p = 0,009$). У пацієнтів із НАСГ та ЦД2 із СНБР частіше виявлявся виражений стеатоз S3 ($p = 0,013$) та більш виражений фіброз F2 та F3 ($p = 0,025$), а також діагностовано збільшення частоти порушень функції печінки легкого ступеня за даними метацетинового тесту порівняно з пацієнтами з НАСГ без змін кишкової мікробіоти ($p = 0,059$).

6. Корекція дисбіозу позитивно впливала на перебіг НАЖХП у хворих на ЦД2. Застосування рифаксиміну та мультипробіотика були більш ефективними у цих пацієнтів порівняно з монотерапією мультикомпонентним пробіотиком. Усунення кишкового дисбіозу в пацієнтів із НАЖХП, які отримували комбіновану терапію рифаксиміном та пробіотиком, виявлено в 63,6% хворих на тлі суттєвого зменшення співвідношення

Firmicutes/Bacteroidetes ($p < 0,05$), а в пацієнтів, які приймали лише пробіотик, лише в 52,6% (OR = 5,829 (ДІ 1,489–22,823), $p = 0,009$), з тенденцією до нормалізації співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p < 0,25$). Ерадикація НБР у пацієнтів із НАЖХП та ЦД2, що приймали рифаксимін та мультипробіотик, виявлялась частіше, ніж при терапії мультипробіотиком (71,4% та 53,3% хворих відповідно) ($p < 0,05$).

У пацієнтів, які приймали комбіновану терапію з рифаксиміном та пробіотиком, відмічено зниження ІМТ на 6,6% ($p < 0,05$), суттєве зменшення інсулінорезистентності на 17,9% ($p = 0,002$) та зниження рівнів АлАТ та ГГТП ($p = 0,02$ та $0,03$ відповідно). Крім того, у цих хворих виявлено зниження ультразвукового показника інтенсивності стеатозу печінки САР ($p = 0,04$) за відсутності достовірної зміни ступеня фіброзу печінки, встановлена позитивна кореляція між зниженням інтенсивності СНБР та зменшенням ступеня стеатозу ($r = 0,523$, $p < 0,05$), а також між зменшенням ступеня дисбіозу та стеатозу ($r = 0,411$, $p < 0,05$). У пацієнтів, які приймали тільки пробіотик, виявлено лише зниження АлАТ на 23% ($p = 0,04$), а решта показників змінювалась незначно, у цій групі пацієнтів були відсутні зміни показників стеатометрії та еластографії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнти з ожирінням або надмірною масою тіла потребують комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстежень наявності НАЖХП/НАСГ та ЦД2.

2. Для оцінки функціонального стану печінки в пацієнтів із НАЖХП та ЦД2 рекомендовано проведення ^{13}C -МДТ.

3. усім хворим із НАЖХП/НАСГ та ЦД2 бажано проводити H_2 -ЛДТ для виявлення СНБР.

4. При виявленні СНБР у пацієнтів із НАЖХП/НАСГ та ЦД2 рекомендується проводити його ерадикацію за допомогою призначення рифаксиміну в дозі 1200 мг/добу протягом 14 днів.

5. Для поліпшення перебігу НАЖХП/НАСГ на тлі ЦД2 із супутнім СНБР у комплексному лікуванні рекомендується додатково застосовувати мультикомпонентні пробіотики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анохіна Г. А, Пробіотики у профілактиці та лікуванні захворювань людини. *Український терапевтичний журнал*. 2020. № 3 С. 22-28.
2. Боднар П. М. Патогенетичне обґрунтування діагностичних і лікувальних заходів у хворих на цукровий діабет 2 типу / П. М. Боднар, О. М. Приступок, Г. П. Михальчишин, Ю. І. Комісаренко, Н. М. Кобиляк, Л. О. Приступок. *Медична наука України*. 2015. Т. 11, № 3-4. - С. 37-44.
3. Гріднев О, Фадеєнко Г, Кушнір І, Гріднева С. Кишкова проникність та її роль у патогенезі та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Огляд літератури. *Сучасна гастроентерологія*. 2023. №1 С.55-67.
4. Гріднев А.Е., Дубров К.Ю. Мікробіом кишечнику і цукровий діабет 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2019. №4 С. 69-78.
5. Динник О. Б, Мостовий С. Є, Бойко Г. Л, Взаємозв'язок атеросклерозу і неалкогольної жирової хвороби печінки за даними полісистемного ультразвукового дослідження артерій і стеатометрії печінки. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 3(40) С.88-92.
6. Журавльова Л.В., Власенко А. В. , Цівенко О.І., Лахно О. В. Новітні методи лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною та надлишковою масою тіла із неалкогольною жировою хворобою печінки *Гастроентерологія*. 2022. Том 56. №2 С.66-67.
7. Кушнір І.Е. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні методи діагностики та стратегії лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2020 № 3(113). С.51-61.
8. Михальчишин Г. П., Боднар П. М., Кобиляк Н. М. Рівень чинника некрозу пухлин альфа та його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2014 №1(46) С. 33-39.

9. Михальчишин Г. П., Боднар П. М., Кобиляк Н. М. Вплив пробіотикотерапії на клініко-біохімічні та інструментальні показники неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014 №4(60).С. 49-56.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит.
11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21 грудня 2012 року № 1118. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу.
12. Степанов Ю. М., Діденко В.І., Кленіна І.А. Покращення верифікації фіброзу печінки за допомогою нових малоінвазивних маркерів у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 4. С. 100-114.
13. Ткач С.М., Дорофєєв А. Е., Чеверда Т.Л. Роль кишкового мікробіому та кишкового бар'єру при захворюваннях печінки. Огляд літератури. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. №3(119). С.77-86.
14. Фадєєнко Г.Д., Гріднєв О.Є., Гріднєва С.В. Кишкова проникність та її роль у патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань. Огляд літератури. *Український терапевтичний журнал*. 2023. №1. С.44-56.
15. Фадєєнко Г. Д., Нікіфорова Я.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні можливості діагностики на різних стадіях захворювання та наукові розробки у лікуванні. Огляд. *Сучасна гастроентерологія*. №1 (129) 2023. С. 39-54.
16. Фадєєнко Г.Д., Черелюк Н. І. Співвідношення основних філотипів кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння та його зв'язок зі стадією стеатозу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2020, № 6 (116). С. 14-20.

17. Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е. Медикаментозні методи ребіозу кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. №3 (113). С.62-72.
18. Ягмур В.Б., Кислова Р.М., Кленіна І.А. Показники вуглеводного та жирового обміну у хворих з різним ступенем жирової дистрофії печінки. *Гастроентерологія*. 2022. Том 56.№1 С.29-33.
19. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023. May 1. No 77 (5). P. 1797–1835.
20. Abdel-Razik A., Mousa N., Shabana W., et al. Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018. Oct. No 30 (10). P. 1237–1246.
21. Abdel-Razik A., Mousa N., Shabana W., Refaey M., ElMahdy Y., Elhelaly R., Elzehery R., Zalata K., Arafa M., Elbaz S., Hafez M., Awad M. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016. Jan. No 28 (1). P. 1–9.
22. Adams L. A., Anstee Q. M., Tilg H., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017. No 66. P. 1138–1153.
23. Akuta N., Kawamura Y., Fujiyama S., et al. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology. *Intern Med*. 2020. Aug. 15. No 59 (16). P. 1931–1937.
24. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020. Mar. No 72 (3). P. 558–577.
25. Alem S. A., Gaber Y., Abdalla M., Said E., Fouad Y. Capturing patient experience: a qualitative study of change from NAFLD to MAFLD real-time feedback. *J Hepatology*. 2021. No 74. P. 1261–1262.

26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021. Jan. No 44 (Suppl 1). P. 15–33.
27. Anstee Q. M., and Day C. P. The genetics of NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*. 2013. No 10. P. 645–655.
28. Anty R., Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011. No 35 (Suppl 1). P. 10–20.
29. Armstrong M. J., Gaunt P., Aithal G. P., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016. Feb. 13. No 387 (10019). P. 679–690.
30. Aron-Wisnewsky J., Vigliotti C., Witjes J., et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. May. No 17 (5). P. 279–297.
31. Arumugam M., Raes J., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011. May 12. No 473 (7346). P. 174–180.
32. Asgharian A., Askari G., Esmailzade A., Feizi A., Mohammadi V. The effect of symbiotic supplementation on liver enzymes, C-reactive protein and ultrasound findings in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical trial. *Int J Prev Med*. 2016. No 7. P. 59.
33. Athyros V. G., Alexandrides T. K., Bilianou H., et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism*. 2017. Jun. No 71. P. 17–32.
34. Athyros V. G., Polyzos S. A., Kountouras J., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; New Kids on the Block. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020. No 18 (2). P. 172–181.

35. Augustyn M., Grys I., Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2019. Mar. No 5 (1). P. 1–10.
36. Aziz Q., Dore J., Emmanuel A. [et al.] Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol. Motil*. 2013. No 25. P. 4–15.
37. Bajaj J. S., Heuman D. M., Hylemon P. B., et al. Altered profile of human gut microbinome is associated with cirrhosis and its complication. *J. Hepatol*. 2014. No 60. P. 940–947.
38. Balp M. M., Krieger N., Przybysz R., et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among patients from Europe: A real-world patient-reported outcomes study. *JHEP Rep*. 2019. Jun 15. No 1 (3). P. 154–161.
39. Barkin J. A., Keihanian T., Barkin J. S., Antequera C. M., Moshiree B. Preferential usage of rifaximin for the treatment of hydrogen-positive smallintestinal bacterial overgrowth. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019. Apr-Jun. No 39 (2). P. 111–115.
40. Barlow G. M., Mathur R. Type 2 Diabetes and the Microbiome. *Journal of the Endocrine Society*. 2022. Nov. 30. Vol. 7 (2). bvac184.
41. Bhupathiraju S. N., Hu F. B. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ. Res*. 2016. May 27. No 118 (11). P. 1723–1735.
42. Bica C., Sandu C., Suceveanu A. I., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A major challenge in type 2 diabetes mellitus (Review). *Exp Ther Med*. 2020. Sep. No 20 (3). P. 2387–2391.
43. Bischoff S. C., Boirie Y., Cederholm T., et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clinical Nutrition*. 2017. Aug. No 36 (4). P. 917–938.
44. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., et al. The severity of NAFLD is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016. No 63. P. 764–775.

45. Bril F., et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020. No 43. P. 290–297.
46. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016. Aug. No 65 (8). P. 1038–1048.
47. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of hepatology*. 2015. No 62. Issue 1S. P. 47–64.
48. Caricilli A. M., Saad M. J. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013. No 5 (3). P. 8298–8251.
49. Chooi Y. C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019. Mar. No 92. P. 6–10.
50. Cobbold J. F., Atkinson S., Marchesi J. R., Smith A., Wai S. N., Stove J., Shojaee-Moradie F., Jackson N., Umpleby A. M., Fitzpatrick J., et al. Rifaximin in non-alcoholic steatohepatitis: An open-label pilot study. *Hepatol. Res*. 2017. No 48. P. 69–77. Doi: 10.1111/hepr.12904.
51. Corbin K. D., Zeisel S. H. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012. No 28 (2). P. 159–165.
52. Day C. P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut*. 2002. No 50. P. 585–588.
53. Day C. P., James O. F. Steatohepatitis: A tale of two «hits»? *Gastroenterology*. 1998. No 114. P. 842–845.
54. Di Pierro F., Pane M. Bifidobacterium longum W11: Uniqueness and individual or combined clinical use in association with rifaximin. *Clin Nutr ESPEN*. 2021. Apr. No 42. P. 15–21.
55. Dobbie L. J., et al. Low screening rates despite a high prevalence of significant liver fibrosis in people with diabetes from primary and secondary care. *J Clin Med*. 2021. No 10. P. 5755.

56. Dongiovanni P., Anstee Q. M., and Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2013. No 19. P. 5219–5238.
57. Duarte S. M. B., Stefano J. T., Oliveira C. P. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol.* 2019. May-Jun. No 18 (3). P. 416–421.
58. Dyson Jessica K., Anstee Quentin M., McPherson Stuart. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol.* 2014. No 5. P. 211–218.
59. Dyson J. K., McPherson S., Anstee Q. M. Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. *J Clin Pathol.* 2013. No 66. P. 1033–1045.
60. EASL-EASD-EASO clinical practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016. No 64. P. 1388–1402.
61. Ebrahimzadeh Leylabadlo H., Sanaie S., Sadeghpour Heravi F., Ahmadian Z., Ghotaslou R. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. *Infect Genet Evol.* 2020 Jul;81:104268. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104268.
62. Enomoto M., Kaji K., Nishimura N., Fujimoto Y., Murata K., Takeda S., Tsuji Y., Fujinaga Y., Takaya H., Kawaratani H., Namisaki T., Akahane T., Yoshiji H. Rifaximin and lubiprostone mitigate liver fibrosis development by repairing gut barrier function in diet-induced rat steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2022. May 2. S1590–8658 (22)00257-2. doi: 10.1016/j.dld.2022.04.012.
63. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020. Jul. No 73 (1). P. 202–209.
64. Eslam M., Sanyal A. J., George J., Sanyal A., Neuschwander-Tetri B., Tiribelli C, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020. No 158. P. 1999–2014.

65. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. No 105. P. 141–150.
66. Fadieienko G. D., Gridnyev A. Y., Kushnir I. E., et al. Characteristics of intestinal dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2020. No 6. P. 5–13.
67. Ferolla S. M., Armiliato G. N., Couto C. A., Ferrari T. C. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014. Dec. 3. No 6 (12). P. 5583–5599.
68. Ferraioli G., Wong V. W., Castera L., Berzigotti A., Sporea I., Dietrich C. F., Choi B. I., Wilson S. R., Kudo M., Barr R. G. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018. Dec. No 44 (12). P. 2419–2440.
69. Fierbinteanu-Braticevici C., Plesca D. A., Tribus L., Panaitescu E., Braticevici B. The role of C-13-methacetin breath test for the non-invasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013. No 22. P. 149–156.
70. Finlin B. S., Zhu B., Boyechko T., Westgate P. M., Chia C. W., Egan J. M., Kern P. A. Effect of Rifaximin Treatment on Endotoxemia and Insulin Sensitivity in Humans. *J Endocr Soc*. 2019. Jun 26. No 3 (9). P. 1641–1651.
71. Fitriakusumah Y., Lesmana C. R. A., Bastian W. P., Jasirwan C. O. M., Hasan I, Simadibrata M., Kurniawan J., Sulaiman A. S., Gani R. A. The role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) patients evaluated using Controlled Attenuation Parameter (CAP) Transient Elastography (TE): a tertiary referral center experience. *BMC Gastroenterol*. 2019. Mar 20. No 19 (1). P. 43.
72. Fontana R. J., Stravitz R. T. Prognostic Value of the 13 C-Methacetin Breath Test in Adults with Acute Liver Failure and Non-acetaminophen Acute Liver Injury. *Hepatology*. 2021. Aug. No 74 (2). P. 961–972.

73. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., et al. What's in a name? Renaming «NAFLD» to «MAFLD». *Liver Int.* 2020. Jun. No 40 (6). P. 1254–1261.
74. Friedman S. L., Neuschwander-Tetri B. A., Rinella M., Sanyal A. J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018. Jul. No 24 (7). P. 908–922.
75. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., et al. Long-term instability of the intestinal microbiome is associated with metabolic liver disease, low microbiota diversity, diabetes mellitus and impaired exocrine pancreatic function. *Gut* Published Online First: 09 November 2020.
76. Fukui H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases.* 2019. No 12. Vol. 7 (4). P. 58.
77. Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G., Montalto M., Di Stefano M., et al. 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. Mar 30. 29 Suppl 1. P. 1–49.
78. Gorowska-Kowolik K., Chobot A., Kwiecien J. ¹³-C Methacetin breath test for assessment of microsomal liver function: methodology and clinical application. *Gastroenterol Res Pract.* 2017. Jul 5. 2017:7397840. doi: 10.1155/2017/7397840.
79. Gracen L., Hayward K. L., Aikebuse M., Russell A., O'Beirne J., McPhail S., Irvine K. M., Williams S., Valery P. C., Powell E. E. Implementing the right care in the right place at the right time for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD-RRR study): a study protocol for a community care pathway for people with type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res.* 2022. Apr. 12. No 22 (1). P. 487.
80. Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D. B., Morgun A., Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020. Jan;51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051.

81. Guslandi M. *Saccharomyces boulardii* plus rifaximin in mesalamine-intolerant ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010. May-Jun. No 44 (5). P. 385.
82. Haldar D., Kern B., Hodson J., Armstrong M. J., Adam R., et al. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019. Aug. No 71 (2). P. 313–322.
83. Hamasaki-Matos A. J., Córdor-Marín K. M., Aquino-Ortega R., Carrillo-Ng H., Ugarte-Gil C., Silva-Caso W., Aguilar-Luis M. A., Del Valle-Mendoza J. Characterization of the gut microbiota in diabetes mellitus II patients with adequate and inadequate metabolic control. *BMC Res Notes*. 2021. Jun 24. No 14 (1). P. 238.
84. Hashimoto E., Tokushige K., Ludwig J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatol. Res*. 2015. No 17 (6). P. 20–28.
85. Hazlehurst J. M., Woods C., Marjot T., Cobbold J. F., Tomlinson J. W. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016. Aug. No 65 (8). P. 1096–1108.
86. Henao-Mejia J., Elinav E., Jin C., et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012. No 482 (7384). P. 179–185.
87. Hills R. D. Jr, Pontefract B. A., Mishcon H. R., et al. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019. Jul 16. No 11 (7).
88. Hu H., Lin A., Kong M., Yao X., Yin M., Xia H., Ma J., Liu H. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol*. 2020. Feb. No 55 (2). P. 142–158.
89. Huda M. N., Kim M., Bennett B. J. Modulating the Microbiota as a Therapeutic Intervention for Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Apr 7;12:632335. doi: 10.3389/fendo.2021.632335.

90. Iacono A., Raso G. M., Canani R. B., Calignano A., Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: Focus on molecular and biochemical mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2011. No 22. P. 699–711.
91. IDF DIABETES ATLAS, Ninth edition 2019. International Diabetes Federation. Ed. Williams R: 176 p. URL: www.diabetesatlas.org.
92. Iqbal U., Perumpail B. J., Akhtar D., Kim D., Ahmed A. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel)*. 2019. Mar 18. No 6 (1). P. 41.
93. Ito Y., Kenmochi T., Shibutani S., Egawa T., et al. Evaluation of predictive factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *Am Surg.* 2014. No 80 (5). P. 500–504.
94. Jaacks L. M., Vandevijvere S., Pan A., et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Mar. No 7 (3). P. 231–240.
95. Jarvis H., et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *Plos Med.* 2020. Apr 30;17(4):e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100.
96. Jayakumar S., Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019. Jul. 50 (2). P. 144–158.
97. Jung Y., Lee M. K., Puri P., et al. Circulating lipidomic alterations in obese and non-obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020. Nov. No 52 (10). P. 1603–1614.
98. K Sunny J Jr., Garcia C. J., McCallum R. W. Interpreting the Lactulose Breath Test for the Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Med Sci.* 2016 Mar. No 351 (3). P. 229–232.
99. Kanwar P., Kowdley K. V. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2016. No 20 (2). P. 225–243.

100. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J. G., et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017. May. No 66 (5). P. 1022–1030.
101. Katarzyna Gorowska-Kowolik, Agata Chobot, Jaroslaw Kwiecien, «¹³C Methacetin Breath Test for Assessment of Microsomal Liver Function: Methodology and Clinical Application». *Gastroenterology Research and Practice.* Vol. 2017, Article ID 7397840, 5 pages, 2017.
102. Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M., et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS One.* 2018 Jan 31;13(1):e0185490. doi: 10.1371/journal.pone.0185490.
103. Kelley C. E., Brown A. J., Diehl A. M., Setji T. L. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014. No 20 (39). P. 14172–14184.
104. Kim B. Y., Jung C. H., Mok J. O., et al. Prevalences of diabetic retinopathy and nephropathy are lower in Korean type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig.* 2014. Mar 23. No 5 (2). P. 170–175.
105. Kim D., Touros A., Kim W. R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018. Feb. No 22 (1). P. 133–140.
106. Kirpich I. A., Parajuli D., McClain C. J. Microbiome in NAFLD and ALD. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015. Sep 1. No 6 (3). P. 55–58.
107. Klatt S., Taut C., Mayer D., Adler G., Beckh K. Evaluation of the ¹³C-methacetin breath test for quantitative liver function testing. *Z Gastroenterol.* 1997. Aug. No 35 (8). P. 609–614. PMID: 9297776.
108. Kleiner D. E. Histopathology, grading and staging of nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018. Mar. No 64 (1). P. 28–38.
109. Kobylak N., Abenavoli L., Mykhalchyshyn G., et al. Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase

- levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018. Mar. No 27 (1). P. 41–49.
110. Koch L. K., Yeh M. M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Diagnosis, pitfalls, and staging. *Ann Diagn Pathol.* 2018. Dec. No 37. P. 83–90.
111. Koehler E. M., Plompen E. P., Schouten J. N., Hansen B. E., DarwishMurad S., Taimr P., et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology.* 2016. No 63 (1). P. 138–147.
112. Kolesnikova O. Взаємозв'язок функціональної активності кишківника з його мікрофлорою в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями. *Практикуючий лікар.* 2019. № 1.С. 41–49.
113. Kolodziejczyk A. A., Zheng D., Shibolet O., Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med.* 2019. Feb;11(2):e9302. doi: 10.15252/emmm.201809302.
114. Kovalic A. J., Banerjee P., Tran Q. T., et al. Genetic and Epigenetic Culprits in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2018. Dec. No 8 (4). P. 390–402.
115. Kwak M. S, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med.* 2018. Jan. No 33 (1). P. 64–74.
116. Lanthier N., Delzenne N. Targeting the Gut Microbiome to Treat Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: Ready for Prime Time? *Cells.* 2022. Aug 31. No 11 (17). P. 2718.
117. Laurens A. van Kleef, Ibrahim Ayada, Louise J.M. Alferink, Qiuwei Pan, Robert J. de Knegt Metabolic dysfunction–associated fatty liver disease improves detection of high liver stiffness: The Rotterdam Study *Hepatology.* 2022. No 75. P. 419–429.

118. Law K., Brunt E. M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2010. No 14. P. 591–604.
119. Lian J., Fu J. Efficacy of Various Hypoglycemic Agents in the Treatment of Patients With Nonalcoholic Liver Disease With or Without Diabetes : A Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Mar 24;12:649018. doi: 10.3389/fendo.2021.649018.
120. Lin S. U., Huang J., Wang M., Kumar R., Liu Y., Liu S., et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020 Sep;40(9):2082-2089. doi: 10.1111/liv.14548.
121. Liu Y., Zhong G. C., Tan H. Y., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2019 Jul 31;9(1):11124. doi: 10.1038/s41598-019-47687-3.
122. Lock J. F., Taheri P., Bauer S., Holzhütter H. G., Malinowski M., Neuhaus P., Stockmann M. Interpretation of non-invasive breath tests using (13)C-labeled substrates--a preliminary report with (13)C-methacetin. *Eur J Med Res.* 2009. No 14 (12). P. 547–550.
123. Lomonaco R., et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care.* 2021. No 44. P. 399–406.
124. Lomonaco R., Sunny N. E., Bril F., Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs.* 2013. No 73 (1). P. 1–14.
125. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A., Dulai P. S., Caussy C., Bettencourt R., Highlander S. K., et al (2017). Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab.* No 25. P. 1054–1062.
126. Ma J., Zhou Q., Li H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanisms and therapy. *Nutrients.* 2017. No 9. P. 1124.

127. Ma Y. Y., Li L., Yu C. H., Shen Z., Chen L. H., Li Y. M. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013. No 19. P. 6911–6918.
128. Machado M. V., Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. No 17 (4). P. 1–20.
129. Mahjoubin-Tehran M., De Vincentis A., Mikhailidis D. P., Atkin S. L., Mantzoros C. S., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: State of the art on effective therapeutics based on the gold standard method for diagnosis. *Mol Metab.* 2021. Aug;50:101049. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101049.
130. Manne V., Handa P., Kowdley K. V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018. Feb. No 22 (1). P. 23–37.
131. McPherson, S. Hardy, T. Henderson, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 2015. No 62. P. 1148–1155.
132. Meroni M., Longo M., Dongiovanni P. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. *Nutrients.* 2019. Nov. 4. No 11 (11). P. 2642.
133. Miele L., Marrone G., Lauritano C., Cefalo C., Gasbarrini A., et al. Gut-liver Axis and Microbiota in NAFLD: Insight Pathophysiology for Novel Therapeutic Target. *Current Pharmaceutical Design.* 2013. No 19. P. 34–46.
134. Miele L., Valenza V., la Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., Mascianà R., Forgione A., Gabrieli M. L., Perotti G., et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009. No 49. P. 1877–1887.
135. Mikolasevic I., Delija B., Mijic A., et al Small intestinal bacterial overgrowth and non-alcoholic fatty liver disease diagnosed by transient

- elastography and liver biopsy 2021 Apr;75(4):e13947. doi: 10.1111/ijcp.13947.
136. Mofidi F., Poustchi H., Yari Z., et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br J Nutr.* 2017. No 117. P. 662–668.
137. Mohamed J., Nazratun Nafizah A. H., Zariyantey A. H., Budin S. B. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2016. No 16 (2). P. 132–141.
138. Molina-Molina E., Shanmugam H., Di Ciaula A., Grattagliano I., Di Palo D. M., Palmieri V. O., Portincasa P. (¹³C) Methacetin breath test provides evidence of subclinical liver dysfunction linked to fat storage but not lifestyle. *JHEP Rep.* 2020. Nov 4;3(1):100203. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100203.
139. Mouzaki M., Loomba R. An update on the role of the microbiome in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020. No 18. P 270–280.
140. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011. No 43. P. 617–649.
141. Nakahara T., Hyogo H., et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2014. Nov. 49 (11). P. 1477–1484.
142. Niriella M. A., Ediriweera D. S., Kasturiratne A., De Silva S. T., Dassanayaka A. S., De Silva A. P., et al. Outcomes of NAFLD and MAFLD: results from a community-based, prospective cohort study. *PLoS One.* 2021. Feb 3;16(2):e0245762. doi: 10.1371/journal.pone.0245762.

143. Oh J. H., Lee J. H., Cho M. S., et al. Characterization of Gut Microbiome in Korean Patients with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2021. Mar 21. No 13 (3). P. 1013.
144. Othman M., Agüero R., Lin H. C. Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008. No 24 (1). P. 11–16.
145. Parodi, Aurora & Capurso, Gabriele & Perri, Francesco & Cuoco, Lucio & Lauritano, E. C. H 2-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2009. No 29. P. 18–22.
146. Patel V. C., Williams R. Antimicrobial resistance in chronic liver disease. *Hepatol Int*. 2020. Jan. No 14 (1). P. 24–34.
147. Pennisi G., et al. Liver-related and extrahepatic events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective competing risks analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022. No 55 (5). P. 604–615.
148. Peverill W., Powell L. W., Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int. J. Mol. Sci*. 2014. No 15 (5). P. 8591–8638.
149. Pimentel M., Saad R. J., Long M. D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020. Feb. No 115 (2). P. 165–178.
150. Pinyopornpanish K., Leerapun A., Pinyopornpanish K., Chattipakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut Liver*. 2021. Nov. 15. No 15 (6). P. 827–840.
151. Plaz Torres M. C., Aghemo A., Lleo A., et al. Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. *Nutrients*. 2019. Dec. 5. No 11 (12). P. 2971.
152. Polyzos S. A., Kountouras J., Mantzoros C. S. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. 2017. Jun. No 42 (2). P. 92–108.

153. Polyzos S. A., Kountouras J., Mantzoros C. S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019. Mar. No 92. P. 82–97.
154. Ponziani F. R., Scaldaferri F., De Siena M., Mangiola F., Matteo M. V., Pecere S., Petito V., Sterbini F. P., Lopetuso L. R., Masucci L., Cammarota G., Sanguinetti M., Gasbarrini A. Increased Faecalibacterium abundance is associated with clinical improvement in patients receiving rifaximin treatment. *Benef Microbes*. 2020. Oct. 12. No 11 (6). P. 519–525.
155. Ponziani F. R., Zocco M. A., D’Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017. Jul 7. No 23 (25). P. 4491–4499.
156. Portillo P., Yavuz S., Bril F., Cusi K. Role of insulin resistance and diabetes in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty Liver disease. *CurrHepatol Rep*. 2014. No 13. P. 159–170.
157. Portillo-Sanchez P., Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016. Apr 12;2:9. doi: 10.1186/s40842-016-0027-7.
158. Quigley E., Stanton C., Murphy E. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *Journal of Hepatology*. 2013. No 58. P. 1020–1027.
159. Radaelli M. G., Martucci F., Perra S., et al. NAFLD/NASH in patients with type 2 diabetes and related treatment options. *J Endocrinol Invest*. 2018. May. No 41 (5). P. 509–521.
160. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Oct;10(10):e00078. doi: 10.14309/ctg.0000000000000078.
161. Riazi K., Azhari H., Charette J. H., Underwood F. E., King J. A., Afshar E. E., Swain M. G., Congly S. E., Kaplan G. G., Shaheen A. A. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and

- meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022. Sep. No 7 (9). P. 851–861.
162. Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratziu V., Francque S. M., et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. Dec. 1. No 78 (6). P. 1966–1986.
163. Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratziu V., Francque S. M., Sanyal A. J., Kanwal F., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
164. Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratziu V., Francque S. M., Sanyal A. J., Kanwal F., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023. No 79. P. 1542–1556.
165. Rinella M. E., Lominadze Z., Loomba R., Charlton M., Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H., et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016. No 9 (1). P. 4–12.
166. Robertson KD, Nagalli S. Rifaximin. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
167. Rubino F., Puhl R. M., Cummings D. E., Eckel R. H., Ryan D. H., Mechanick J. I., et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med*. 2020. No 26. P. 485–497.
168. Ruiz A. G., Casafont F., Crespo J., Cayón A., Mayorga M., Estebanez A., Fernandez-Escalante J. C., Pons-Romero F. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF- α gene expression in obese patients: Evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes. Surg*. 2007. No 17. P. 1374–1380.
169. Ruuskanen M. O., Erawijantari P. P., Havulinna A. S., et al. Gut microbiome composition is predictive of incident type 2 diabetes. *Finnish Adults. Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):811-818. doi: 10.2337/dc21-2358.

170. Ryan M. C., Itsiopoulos C., Thodis T., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013. No 59. P. 138–143.
171. Saad R. J., Chey W. D. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014. 1 No 2. P. 1964–1972.
172. Sabaté J. M., Jouët P., Harnois F., Mechler C., Msika S., Grossin M., Coffin B. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: A contributor to severe hepatic steatosis. *Obes. Surg.* 2008. No 18. P. 371–377.
173. Sabirin F., Lim S. M., Neoh C. F., Ramasamy K. Hepatoprotection of Probiotics Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in vivo: A Systematic Review. *Front Nutr.* 2022 Apr 11;9:844374. doi: 10.3389/fnut.2022.844374.
174. Safari Z., Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019. Apr. No 76 (8). P. 1541–1558.
175. Sajjad A., Mottershead M., Syn W. K., Jones R., Smith S., Nwokolo C. U. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. No 22. P. 291–299.
176. Sanghera D. K., Bejar C., Sharma S., et al. Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. *Diabetes Obes Metab.* 2019. May. No 21 (5). P. 1088–1100.
177. Shanab A. A., Scully P., Crosbie O., Buckley M., O'Mahony L., Shanahan F., Gazareen S., Murphy E., Quigley E. M. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig. Dis. Sci.* 2011. No 56. P. 1524–1534.

178. Simon T. G., Roelstraete B., Khalili H., et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1375-1382. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322786.
179. Souza C. A., Rocha R., Costa P. R. F., Almeida N. S., Cotrim H. P. Probiotic, prebiotic or symbiotic supplementation impacts on intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Arq Gastroenterol*. 2022. Jan-Mar. No 59 (1). P. 123–128.
180. Spencer M. D., Hamp T. J., Reid R. W., et al. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*. 2011. No 140 (3). P. 976–986.
181. Suk K. T., Kim D. J. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019. Mar. No 13 (3). P. 193–204.
182. Sumida Y., Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018. Mar. No 53 (3). P. 362–376.
183. Tariq Z., Green C. J., Hodson L. Are oxidative stress mechanisms the common denominator in the progression from hepatic steatosis towards non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Liver Int*. 2014. No 34 (7). P. 180–190.
184. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017. May 16. No 474 (11). P. 1823–1836.
185. Tilg H., Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010. No 52 (5). P. 1836–1846.
186. Tilg H., Zmora N., Adolph T. E., Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020. Jan. No 20 (1). P. 40–54.
187. Tiniakos D. G., Vos M. B., Brunt E. M. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathology and pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol*. 2010. No 5. P. 145–171.

188. Tsay C. J., Lim J. K. NASH and the Gut Microbiome: Implications for New Therapies. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022. Jan. 28. No 19 (3). P. 97–100.
189. Vaiserman A., Romanenko M., Piven L., Moseiko V., Lushchak O., Kryzhanovska N., Guryanov V., Koliada A. Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2020. Jul 22. No 20 (1). P. 221.
190. Vallianou N., Christodoulatos G. S., Karampela I., Tsilingiris D., Magkos F., Stratigou T., Kounatidis D., Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*. 2021. Dec. 31. No 12 (1). P. 56.
191. Volynets V., Küper M. A., Strahl S., Maier I. B., Spruss A., Wagnerberger S., Königsrainer A., Bischoff S. C., Bergheim I. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig. Dis. Sci.* 2012. No 57. P. 1932–1941.
192. Wang J., Zhang L., Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021. Dec. No 15 (12). P. 1385–1399.
193. Wasilewska N., Lebensztejn D. M. Non-alcoholic fatty liver disease and lipotoxicity. *Clin Exp Hepatol.* 2021. Mar. No 7 (1). P. 1–6.
194. Weiß J., Rau M., Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014. No 111 (26). P. 447–452.
195. Wieland A., Frank D. N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. No 42 (9). P. 1051–1063.
196. Wijarnprecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review

- and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020. May. No 32 (5). P. 601–608.
197. Wong R. J., and Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: disparate associations among Asian populations. *World J. Hepatol.* 2014. No 6. P. 263–273.
198. Wong R. J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R. B., Harrison S. A., Younossi Z. M., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015. No 148 (3). P. 547–555.
199. Wong S. W., Ting Y. W., Chan W. K. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open.* 2018. Jul 17. No 2 (5). P. 235–241.
200. Wong V. W., Ekstedt M., Wong G. L., Hagström H.. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol.* 2023. Sep. No 79 (3). P. 842–852.
201. Woodhouse C. A., Patel V. C., Singanayagam A., Shawcross D. L. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018. Jan. No 47(2). P. 192–202.
202. Wree A., Broderick L., Canbay A., et al. From NAFLD to NASH to cirrhosis – New insights into disease mechanisms. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. No 10. P. 627–636.
203. Wu H. J., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012. No 3 (1). P. 4–14.
204. Wu W. C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J. Gastroenterol.* 2008. No 14. P. 313–317.
205. Yamamura S., Eslam M., Kawaguchi T., Tsutsumi T., Nakano D., Yoshinaga S., et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int.* 2020. No 40. P. 3018–3030.

206. Yokoyama K., Sakamaki A., Takahashi K. Hydrogen-producing small intestinal bacterial overgrowth is associated with hepatic encephalopathy and liver function. *PLoS One*. 2022. Feb 25;17(2):e0264459. doi: 10.1371/journal.pone.0264459.
207. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. Jan. No 15 (1). P. 11–20.
208. Younossi Z. M., Stepanova M., Rafiq N., Makhlof H., et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011. No 53. P. 1874–1882.
209. Younossi Z. M., Golabi P., de Avila L., et al. The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Hepatol*. 2019. Oct. No 71 (4). P. 793–801.
210. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016. Jul. No 64 (1). P. 73–84.
211. Younossi M. Z. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011. No 6. P. 524–530.
212. Yukawa-Muto Y., Kamiya T., Fujii H., Mori H., Toyoda A.,. Distinct responsiveness to rifaximin in patients with hepatic encephalopathy depends on functional gut microbial species. *Hepatology Communications* . 2022. Aug. No 6(8). P. 2090-2104.
213. Zeng M., Chen L., Li Y., Mi Y., Xu L. Problems and Challenges Associated with Renaming Non-alcoholic Fatty Liver Disease to Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023. Jul. No 3 (3). P. 105–113.

214. Zhang C., Jiang J., Wang C., Li S., Yu L., Tian F., Zhao J., Zhang H., Chen W., Zhai Q. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on type 2 diabetes in adults. *Clin Nutr.* 2022. Feb. No 41 (2). P. 365–373.
215. Zhang M., Li L., Chen J., Li B., Zhan Y., Zhang C. Presence of diabetic retinopathy is lower in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(18):e15362. doi: 10.1097/MD.00000000000015362.
216. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018. Feb. No 14 (2). P. 88–98.
217. Zhou J. H., Cai J. J., She Z. G., Li H. L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019. Mar. 21. No 25 (11). P. 1307–1326.
218. Zhou Y., Xu H., Huang H., et al. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders? *Biomed Res Int.* 2019. Jul 29;2019:3469754. doi: 10.1155/2019/3469754.
219. Zhou Y. J., Wong V. W., Zheng M. H. Consensus scoring systems for nonalcoholic fatty liver disease: an unmet clinical need. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021. No 10 (3). P. 388–390.
220. Zhu L., Baker S. S., Gill C., et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology (Baltimore, MD).* 2013. No 57. P. 601–609.